AUTOMATISIERUNG VON LABORSYNTHESEN MIT LÖSLICHEN POLYMEREN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Bernhard Kluth

aus Bad Dürrheim

1982

1981

82 63

AUTOMATISIERUNG VON LABORSYNTHESEN MIT LÖSLICHEN POLYMEREN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Bernhard Kluth

aus Bad Dürrheim

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Dezember 1981

Dekan: Prof. Dr. E. Reinhard
1. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Bayer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Voelter

Meinen Eltern und meiner Frau

in Dankbarkeit gewidmet

Meinen Eltern und meiner Frau

in Dankbarkeit gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Ernst Bayer in der Zeit von Oktober 1978 bis März 1981 am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Ernst Bayer, danke ich für die Stellung des Themas, für sein stetes Interesse und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit.

Abstract

KLUTH, BERNHARD

AUTOMATISIERUNG VON LABORSYNTHESEN MIT LÖSLICHEN POLYMEREN

Es wird untersucht, inwieweit die Anwendungsmöglichkeiten der für die Liquid-Phase-Peptidsynthese nach dem Kristallisationsverfahren entwickelten Synthesegeräte auch auf andere Synthesen mit löslichen Polymeren erweitert werden können. Als Modellreaktion dient die Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger.

Das Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip wird zu einem Zweitopfsystem umkonstuiert, in dem Polymere auch durch Eintropfen der Polymerlösungen in das Fällungsmittel umgefällt werden können.

In den Peptidsynthesegeräten und im Zweitopf-Synthesegerät erfolgt die Abtrennung der Polymere von niedermolekularen Verbindungen mit Hilfe der Fällmethode. Da die Umfälloperation nur bei Poly(oxyethylen) standardisierbar ist, sind die Verwendungsmöglichkeiten der Systeme auf Umsetzungen mit diesem Polymer beschränkt.

Die Anwendungmöglichkeiten der Syntheseapparaturen können demnach nur erweitert werden, wenn die Fällung durch eine geeignetere Trennmethode ersetzt wird. Ein solches Trennverfahren muß besonderen Anforderungen genügen. Es wird gezeigt, daß die Diafiltration diese Anforderungen erfüllt.

Bei den Untersuchungen werden selbstgefertigte, lösungsmittelbeständige Polyamidmembranen verwendet. Durch Variation der Herstellungsbedingungen lassen sich die Trenn- und Filtrationseigenschaften der Membranen so beeinflussen, daß die Polymerlösungen in vertretbarer Zeit ohne große Verluste an makromolekularer Komponente zufriedenstellend gereinigt werden können.

Die verschiedenen, die Geschwindigkeit der Diafiltration bestimmenden Faktoren werden experimentell untersucht und diskutiert.

Es wird ein Vorschlag zur Konstruktion eines halbautomatischen Synthesegerätes mit Diafiltrationseinheit ausgearbeitet. Für einen ersten Prototypen werden ein Reaktionsgefäß sowie eine geeignete Ultrafiltrationszelle entwickelt und erprobt.

KLUTH, BERNHARD

AUTOMATISIERUNG VON LABORSYNTHESEN MIT LÖSLICHEN POLYMEREN

Inhaltsverzeichnis

1.	Die Automatisierung von Laborsynthesen	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Automatisierung von Synthesen mit niedermolekularen Verbindungen	1
1.3	Automatisierung von Synthesen mit polymeren Trägern	2
1.3.1	Automatisierung der Peptidsynthese nach der Solid-Phase- und nach der Liquid-Phase-Methode	3
2.	Problemstellung	18
3.	Die Wittig-Reaktion am löslichen polymeren Träger	19
3.1	Die Wittig-Reaktion	19
3.2	Polymere Wittig-Reagenzien	20
3.3	Die Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger als Modellreaktion zur Erprobung und Fortentwicklung der Liquid-Phase-Peptidsynthesegeräte	23
3.3.1	Synthesezyklus der Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger	24
4.	Versuche zur Durchführung einer Wittig-Reaktion am löslichen Poly-(styrol)-träger in den Liquid-Phase-Peptidsynthesegeräten	26

4.1	Prinzipielle Vorüberlegungen	26
4.2	Synthese von Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid)	26
4.3	Umfällversuche im Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip	27
4.4	Technische Detailverbesserungen am Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip	28
4.5	Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen aus Poly(p-vinyltriphenyl-butylphosphoniumbromid) und Acetophenon	30
4.6	Ergebnisse und Schlußfolgerungen	32
5.	Das Zweitopf-Synthesegerät	34
5.1	Prinzipielle Vorüberlegungen	34
5.2	Erweiterung des Synthesegerätes nach dem alternierenden Druckprinzip zu einem Zweitopfsystem	35
5.2.1	Der Reaktor	35
5.2.2	Das Aufarbeitungsgefäß	37
5.2.3	Ablauf eines Aufarbeitungszyklus in der Syntheseapparatur	37
5.3	Versuche zur Durchführung einer Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger in dem Zweitopf-Synthesegerät	40
5.3.1	Prinzipielle Vorüberlegungen	40
5.3.2	Synthese von Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid)	41

5.3.3	Umfällversuche im Zweitopf-Synthesegerät	41
5.4	Umsetzung von Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) mit Acetophenon	44
5.5	Ergebnisse und Schlußfolgerungen	45
6.	Untersuchungen zur Anwendbarkeit der Membranfiltration in einem automatischen Synthesegerät	49
6.1	Prinzipielle Vorüberlegungen	49
6.1.1	Das Prinzip der Membranfiltration	50
6.1.2	Technische Durchführung der Ultrafiltration	52
6.2	Diafiltrationsversuche	53
6.2.1	Anwendungsmöglichkeiten der Diafiltration	55
6.2.1.1	Eigene Versuche und Beobachtungen	56
6.2.2	Reinigungseffekt der Diafiltration	58
6.2.2.1	Eigene Versuche und Beobachtungen	60
6.2.3	Ausbeuteverluste bei der Diafiltration	60
6.2.3.1	Eigene Versuche und Beobachtungen	62
6.2.4	Geschwindigkeit der Diafiltration	64
6.2.4.1	Abhängigkeit der Filtrationsgeschwindigkeit von den Filtrationseigenschaften der Membran	64
6.2.4.1.1	Ultrafiltrationsmembranen	64
6.2.4.1.2	Herstellung von asymmetrischen Ultrafiltrationsmembranen	67

6.2.4.1.3	Eigene Versuche und Beobachtungen	71
6.2.4.2	Beeinflussung der Filtrationsgeschwindigkeit durch Konzentrationspolarisationseffekte	73
6.2.4.2.1	Maßnahmen zur Verminderung der Konzentrationspolarisation und ihre Anwendbarkeit in einem automatischen Synthesegerät	74
6.2.4.3	Der Einfluß weiterer Faktoren auf die Filtrationsgeschwindigkeit	77
6.2.4.3.1	Eigenschaften der Polymerlösungen	77
6.2.4.3.2	Filtrationsdruck	78
6.2.4.3.3	Größe der zur Verfügung stehenden Membranfläche	78
6.2.4.3.4	Blockierung der Membran	79
6.3	Versuche zur Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen aus Poly(p-vinyl-triphenyl-butyl-phosphoniumbromid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 2 000 000	79
6.4	Ergebnisse und Schlußfolgerungen	80
7.	Konstruktion eines Synthesegerätes mit Diafiltrationseinheit	85
7.1	Der Reaktor	85
7.2	Die Ultrafiltrationszelle	87
7.3	Vorschlag zur Konstruktion eines halbautomatischen Synthesegerätes mit Diafiltrationseinheit	89
8.	Experimenteller Teil	94

8.1	Einzelteile und Geräte der Syntheseapparaturen	94
8.2	Sonstige Geräte	94
8.3	Chemikalien	95
8.4	Darstellung der polymeren Wittig-Reagenzien	96
8.4.1	Jodierung von Poly(styrol)	96
8.4.2	Poly(p-vinyltriphenylphosphan)	97
8.4.2.1	Benzolische n-Butyllithiumlösung	97
8.4.2.2	Umsetzung von Poly(p-jodstyrol) zu Poly(p-vinyltriphenylphosphan)	99
8.4.3	Darstellung von Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) und Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid)	100
8.5	Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen aus Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 50 000	101
8.6	Versuch zur Darstellung von 2-Phenyl-2-octen aus Poly(p-vinyl-triphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) ($\overline{MG}$ = 50 000) und Acetophenon	102
8.7	Diafiltrationsversuche	104
8.7.1	Herstellung der Ultrafiltrationsmembranen	104
8.7.2	Filtrationsversuche	106

8.8	Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen in einer konventionellen Wittig-Reaktion	106
8.8.1	n-Butyltriphenylphosphoniumbromid	106
8.8.2	2-Phenyl-2-hexen	106
8.9	Versuche zur Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen aus Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 2 000 000	110
8.9.1	In Dioxan mit n-Butyllithium als Base	110
8.9.2	In einem Dioxan / Methanol-Gemisch mit n-Butyllithium als Base	110
8.9.3	In Dioxan mit Natriumhydrid als Base	111
9.	Zusammenfassung	113
10.	Literaturverzeichnis	118

Abkürzungen

DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
GC	Gaschromatographie
GC / MS	Gaschromatographie / Massenspektroskopie-Kopplung
IR	Infrarot
KPG	Kerngezogenes Präzions Glasgerät
$\overline{MG}$	Mittleres Molekulargewicht
NMR	Kernmagnetische Resonanz
PFT	Puls Fourier Transform
POE	Poly(oxyethylen)
PS_{50}	Poly(styrol) mit einem $\overline{MG}$ von 50 000
PS_{200}	Poly(styrol) mit einem $\overline{MG}$ von 200 000
PS_{2M}	Poly(styrol) mit einem $\overline{MG}$ von 2 000 000
RT	Raumtemperatur
Sdp	Siedepunkt
Smp	Schmelzpunkt
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett

1. Die Automatisierung von Laborsynthesen

1.1 Einleitung

Die Laborsynthese ist der Ausgangspunkt fast aller Arten von Untersuchungen an organischen Verbindungen, ganz gleich, ob ein theoretisches oder ein praktisches Problem bearbeitet werden soll. Das hat zwangsläufig zur Folge, daß ein wesentlicher Teil der Tätigkeiten in organisch chemischen Laboratorien darin besteht, organische Verbindungen zu synthetisieren. Dabei müssen oft gefährliche Reaktionen durchgeführt und ein und dieselben präparativen Arbeitsabläufe sehr viele Male wiederholt werden.

Es ist daher naheliegend, sich mit der Automatisierung von Laborsynthesen zu beschäftigen; der Einsatz von Automaten entlastet von zeitraubenden Routinearbeiten und ermöglicht neben mehr Sicherheit vor Unfällen auch noch Verbesserungen in der Reaktionsführung und der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

1.2 Automatisierung von Synthesen mit niedermolekularen Verbindungen

Bei der Durchführung von Synthesen mit niedermolekularen Substanzen muß eine Vielzahl verschiedenartigster schwer zu standardisierender Trenn- und Reinigungsoperationen ausgeführt werden; ihre Automatisierung erfordert daher die Konstruktion kom-

plizierter Apparaturen, die nur für spezielle Synthesen eingesetzt werden können (1,2).

In neuerer Zeit wurden von den Geräteherstellern Systeme für die Automation von präparativen Arbeitsabläufen entwickelt, die besser auf die besonderen Gegebenheiten und Bedürfnisse der Laborpraxis abgestimmt sind (3). Zu der herkömmlichen Labormeßtechnik werden Steuergeräte für den Umgang mit gasförmigen, flüssigen und festen (pulverisierten) Stoffen angeboten. Sie können je nach Problemstellung optimal kombiniert werden und erlauben eine Erweiterung auf alle Stufen der Automatisierung.

1.3 Automatisierung von Synthesen mit polymeren Trägern

Funktionalisierte Polymere werden in der synthetischen organischen Chemie vor allem als Träger für Katalysatoren, zur stufenweisen Synthese von Biopolymeren sowie als polymere Transferreagenzien eingesetzt (4-13).

Durch die Fixierung niedermolekularer Verbindungen an polymere Träger wird eine Reihe einzigartiger Vorteile erreicht. Die für die vorliegende Fragestellung wichtigsten bestehen darin, daß die große Anzahl der bei konventionellen Synthesen notwendigen Reinigungs- und Aufarbeitungsoperationen durch eine technisch einfach durchzuführende Trennung der polymer gebundenen von den niedermolekularen Substanzen ersetzt wird und daß oft eine Zurückgewinnung und Wie-

derverwendung des Polymers möglich ist.

Bei Synthesen mit Hilfe von polymeren Trägern müssen somit nur wenige verschiedenartige Arbeitsoperationen, die technisch einfach durchzuführen und leicht standardisierbar sind, sehr oft wiederholt werden. Auf Grund dieser Tatsachen können Synthesen mit Polymeren mit viel geringerem technischem Aufwand automatisiert werden als herkömmliche organisch chemische Laborsynthesen.

1.3.1 Automatisierung der Peptidsynthese nach der Solid-Phase- und nach der Liquid-Phase-Methode

Die von R.B. Merrifield 1962 entwickelte Festphasen-Peptidsynthese (14-17) setzte hinsichtlich der Einfachheit der präparativen Operationen, der Synthesedauer und einer möglichen Automatisierung neue Maßstäbe. Bei diesem Verfahren wird die N-geschützte Aminosäure, die am Carboxyl-Ende des zu synthetisierenden Polypeptids stehen soll, über eine geeignete Ankergruppe an ein unlösliches Polymer gebunden. Nach Abspaltung der Amino-Schutzgruppe wird die nächste Aminosäure als N-geschütztes Derivat ankondensiert. Um einen 100 %igen Umsatz zu erzwingen, setzt man die Carboxylkomponenten in großem Überschuß ein. So erfolgt der Aufbau des Peptids stufenweise am N-terminalen Ende, während das C-terminale Ende der Peptidkette am polymeren Träger gebunden bleibt. In der letzten Stufe der Merrifield-Synthese wird dann das Polypeptid von der festen Matrix abgespalten.

Durch die Verwendung eines unlöslichen, gut filtrierbaren Trägers können die überschüssigen Reagenzien und andere niedermolekulare Verunreinigungen leicht durch einfache Wasch- und Filtrationsvorgänge abgetrennt werden. Hierbei müssen im Gegensatz zu den bei der konventionellen Peptidsynthese notwendigen Reinigungsoperationen keine Ausbeuteverluste hingenommen werden.

Weil die technisch einfachen Arbeitsoperationen für jede neu zu verknüpfende Aminosäure völlig identisch und in ein und demselben Reaktionsgefäß durchführbar sind, ist eine Automatisierung der Festphasenmethode besonders leicht möglich (18,19).

Es wurde eine ganze Reihe von Synthesegeräten entwickelt (18-31), von denen einige inzwischen auch kommerziell erhältlich sind (32).

Die Attraktivität der automatisierten Merrifield-Technik macht ein Vergleich des zur Synthese des Nonapeptids Bradykinin notwendigen Zeitaufwandes und der erzielten Ausbeuten deutlich: nach klassischer Methode ist nach 3 - 6 Monaten eine Ausbeute von 7 % zu erwarten, während nach der Merrifield-Technik das Produkt in 68 %iger Ausbeute bereits nach 8 Tagen erhalten werden kann (13).

Die Durchführung der Synthese im heterogenem System bringt aber auch Schwierigkeiten mit sich (33-35):

a) Die Diffusion der niedermolekularen Reagenzien in die feste Matrix ist vom verwendeten Polymer abhängig.

b) Die Synthesetaktik ist eingeschränkt.
c) Analytische Kontrollen sind schwierig durchzuführen.
d) Die verminderte Reaktionsgeschwindigkeit im heterogenem System und sterische Hinderungen haben zur Folge, daß nicht immer 100 %ige Umsätze erreicht werden. Dadurch entstehen Rumpf- und Fehlsequenzen, die sich nach Abspalten vom Träger nur schwer und oft gar nicht vom gewünschten Peptid abtrennen lassen (36,37).

Um diese prinzipiellen Probleme der Merrifield-Technik zu umgehen, wurde von E. Bayer und M. Mutter die Liquid-Phase-Methode entwickelt (38-42).

Bei diesem Verfahren wird der unlösliche polymere Träger der Festphasenmethode durch Poly(oxyethylen) als lösliche hochmolekulare Carboxylschutzgruppe ersetzt. Damit erfolgt der Aufbau der Peptidkette in homogener Phase. Diffusionsprobleme treten im homogenen System nicht auf und kinetische Untersuchungen haben gezeigt, daß - im Gegensatz zur Solid-Phase-Methode - quantitative Kupplungsausbeuten erreicht werden können (43,44). Synthesestrategie und -taktik sind nicht eingeschränkt. Es können alle präparativen Vorteile der klassischen Peptidsynthese genutzt werden und durch die solubilisierende Wirkung des Poly(oxyethylen) deren Löslichkeitsprobleme umgangen werden; daneben ist eine analytische Kontrolle des Syntheseverlaufes leicht möglich (44-46).

Zunächst wurden die niedermolekularen Reagenzien und Kupplungskomponenten von der am Poly(oxyethylen)

wachsenden Peptidkette durch Diafiltration abgetrennt (38,39). Da Poly(oxyethylen) jedoch eine starke Neigung zur Kristallisation unter Ausbildung einer stabilen Helixstruktur zeigt (47-49) und diese Eigenschaft im Laufe der Peptidsynthese nicht verliert, kann die Synthese beschleunigt werden, wenn die niedermolekularen Überschüsse durch Etherfällung des Polymerpeptids entfernt werden (50).

Abbildung 1 zeigt den Synthesezyklus des Kristallisationsverfahrens nach der Liquid-Phase-Methode (50) (S.7).

Mit Hilfe der Liquid-Phase-Methode können somit Peptide mit der Variationsbreite der klassischen Synthese und den Vorteilen der leicht zu automatisierenden stufenweisen Trägersynthese dargestellt werden.

Das zentrale Problem bei der Konstruktion einer automatischen Syntheseapparatur für die Liquid-Phase-Peptidsynthese nach dem Kristallisationsverfahren besteht darin, ein geeignetes Reaktionsgefäß zu finden, in dem die folgenden Arbeitsoperationen durchgeführt werden können (52,53):

a) Auflösen des Polymerpeptids und Zugabe von Reagenzien zu der Polymerlösung

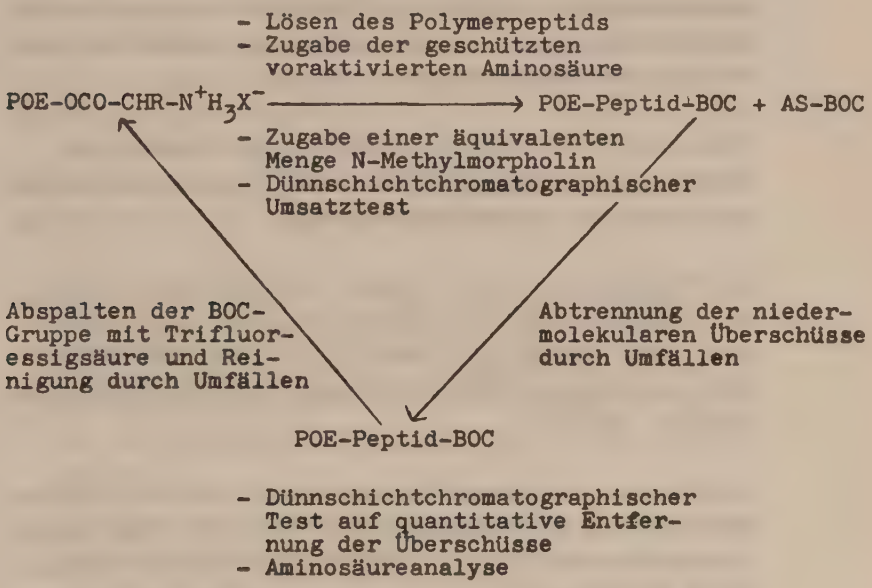
b) Durchmischen und Einengen der homogenen Reaktionslösung

c) Ausfällen des Polymerpeptids mit Ether, Abfiltrieren und Trocknen des Niederschlages

a) Die erste Aminosäure wird C-terminal als Ester an das Poly(oxyethylen) gebunden.

b) Separate Aktivierung der N-geschützten Aminosäure mit Dicyclohexylcarbodiimid (51) in Methylenchlorid und Abfiltrieren des Dicyclohexylharnstoffs.

c) Kupplungszyklus:



d) Abspaltung des Peptids vom polymeren Träger.

Abkürzungen: POE Poly(oxyethylen)
BOC t-Butyloxycarbonyl
AS Aminosäure

Abb.1: Synthesezyklus des Kristallisationsverfahrens nach der Liquid-Phase-Methode

Dabei ist ein "Eintopfsystem" jedem "Mehrtopfsystem" vorzuziehen, weil es technisch einfacher zu realisieren ist und weil die Kontaminationsgefahr beim Hin- und Herpumpen der Reaktionslösung zwischen mehreren Gefäßen sehr groß ist.

Da aggressive Lösungsmittel wie z.B. Trifluoressigsäure, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid eingesetzt werden, kommen als Material für alle direkt mit Chemikalien in Berührung kommenden Bauteile nur Teflon oder Glas in Frage.

Schließlich sollten die einzelnen Bauelemente der Apparatur möglichst billig und leicht zu beschaffen sowie einfach zu reparieren sein.

Im Arbeitskreis Bayer wurden zwei Prototypen für ein "Liquid-Phase-Peptidsynthesegerät" entwickelt: das Synthesegerät nach dem Rotationskolbenprinzip und das Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip (52,53).

Abbildung 2 zeigt das Fließbild des Synthesegerätes nach dem Rotationskolbenprinzip (S. 10). Das Reaktionsgefäß besteht aus einem 3 l Rundkolben, dessen Boden durch eine Glasfritte ersetzt ist. Lösungsmittel und Reagenzien werden durch die beiden Kolbenöffnungen in das Reaktionsgefäß gepumpt.

Während der Reaktion befindet sich das Gefäß in horizontaler Lage und wird durch einen Rotationsverdampfermotor gedreht. Durch die Drehbewegung wird die Polymerlösung durchmischt und die Kolbenwand gleichmäßig mit Lösungsmittel benetzt.Der Reaktions-

kolben wird je nach Bedarf durch ein offenes Bad, das an einem Thermostaten angeschlossen ist, geheizt oder gekühlt. Überschüssiges Lösungsmittel kann durch Erwärmen des Kolbens und Anlegen eines Vakuums an die obere Öffnung problemlos abdestilliert werden.

Die ganze Apparatur ist in ein schwenkbares Achsenkreuz gespannt. Nach Ausfällen des Polymerpeptids wird der Kolben um 90° in die vertikale Lage gedreht und der Niederschlag durch Anlegen eines Vakuums an die Fritte abfiltriert.

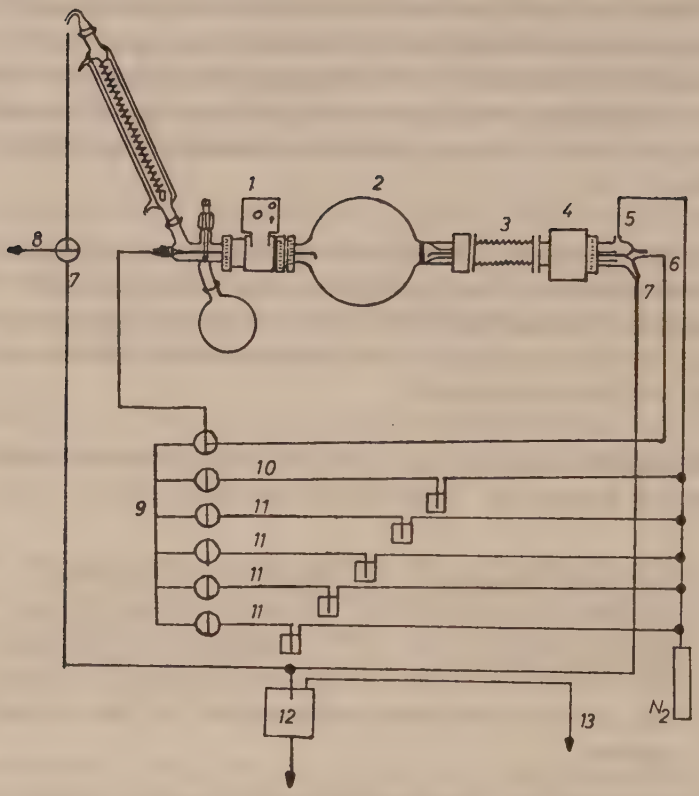
Ein Synthesezyklus läuft in der Apparatur nach folgendem Schema ab (vgl. Abb.2, S. 10):

a) Das Reaktionsgefäß, in dem sich das trockene Polymerpeptid befindet, rotiert in waagrechter Lage in dem auf 20 - 25° C temperierten Heizbad. Dann wird mit Hilfe von N_2-Druck durch die Fritte und das vordere Ende Lösungsmittel in den Kolben gepreßt.

b) Sobald alles Polymerpeptid gelöst ist, werden das BOC-geschützte Aminosäureanhydrid und die entsprechende Menge N-Methylmorpholin als Base durch den vorderen Zulauf in das Reaktionsgefäß gegeben.

c) Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung im Vakuum eingeengt und das Polymer durch Einpumpen von Ether ausgefällt.

d) Der Fällvorgang ist nach ca. 30 min abgeschlossen; die Syntheseapparatur wird um 90° in die vertikale Lage geschwenkt und das Lösungs- und Fällungsmittel durch Anlegen eines Vakuums unter der



1	Antrieb	8	Belüftung
2	Reaktionskolben	9	Hahnleiste
3	Faltenbalg	10	Aminosäuren
4	Gegenlager	11	Lösungsmittel
5	N_2-Druck	12	Filtratbehälter
6	Zuleitungen	13	Vakuumleitung
7	Filtratablaß und Vakuum		

Abb.2: Fließbild des Synthesegerätes nach dem Rotationskolbenprinzip (53)

Fritte vom ausgefallenem POE-Peptidester abfiltriert.

e) Nach Zurückdrehen des Systems in die Horizontale wird der Niederschlag mit Ether gewaschen und wie oben beschrieben trockengesaugt. Dieser Vorgang wird noch zweimal wiederholt.

f) Das Polymerpeptid wird noch zweimal umgefällt, dabei werden alle Programmpunkte außer b) wieder durchlaufen.

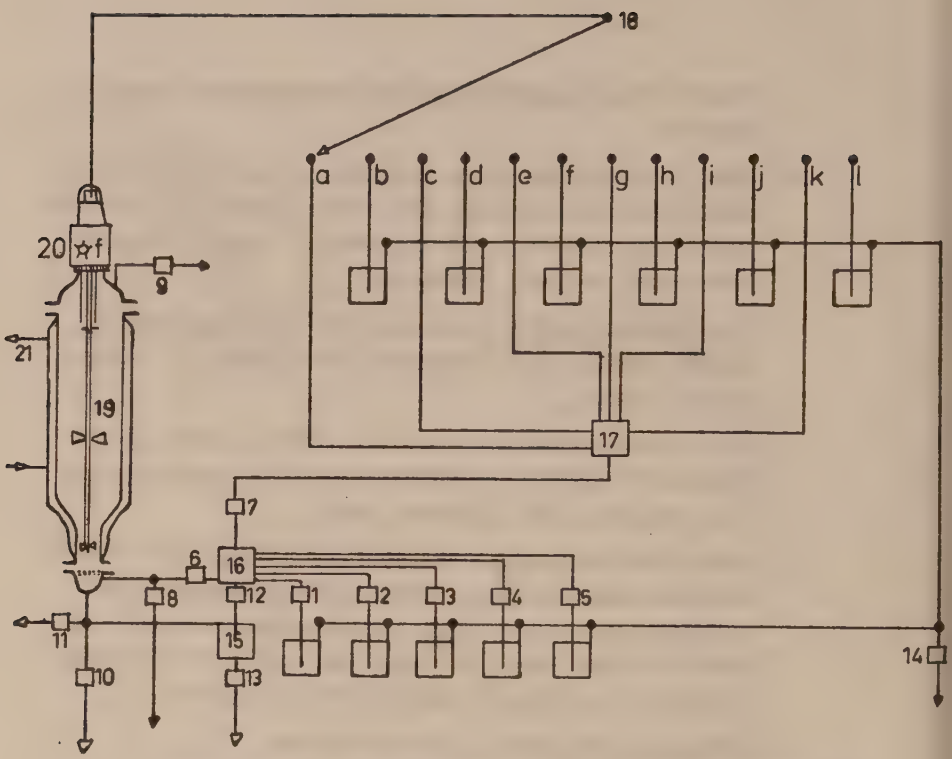
g) Beim anschließenden Trocknen des Polymers im Vakuum rotiert das Reaktionsgefäß in waagrechter Lage im 20 - 25° C warmen Bad.

h) Vom so getrockneten Polymerpeptid wird die Schutzgruppe abgespalten. Dabei werden sämtliche Programmpunkte von a - g), mit Ausnahme von b), wiederholt. Bei Punkt a) wird an Stelle des Lösungsmittels das Abspaltungsreagenz zugegeben.

i) Beginn eines neuen Synthesezyklus.

Im Reaktionsgefäß des Synthesegerätes nach dem alternierenden Druckprinzip (53) (vgl. Abb.3, S. 12), einem doppelwandigen Glaszylinder mit Planschliffen an beiden Enden, wird die Polymerlösung mit Hilfe eines Rührers durchmischt.

Der untere Teil des Reaktors besteht aus einem kurzen, birnenförmigen Planschliffkolben mit doppelten Boden und eingeschmolzener Glasfritte. Zwischen dem ersten und dem zweiten Boden herrscht immer der gleiche Druck. Dadurch können in dem Gefäß auch



1 - 5 Vorratsbehälter und Magnetventile für Lösungsmittel
6 - 7 Steuerventile für Einlaß Oben und Unten
8 Stickstoffventil 9 -10 Belüftungsventile
11-12 Vakuumventile 13 Filtratablauf
14 Stickstoffventil für Lösungsmittel- und Reagenzienbehälte
15 Auffanggefäß für das Filtrat
16-17 Verteiler 18 Multiportventil
19 Reaktionsgefäß 20 Rührer
21 Kühlung/Heizung
a,c,e,g,i,h Einlaß für Lösungsmittel
b,d,f,h,j,l Einlaß für Aminosäuren

Abb.3: Fließbild des halbautomatischen Synthesegerätes nach dem alternierenden Druckprinzip (53)

Vakuumtrocknungen ohne Implosionsgefahr durchgeführt werden.

Die beiden NS 14,5 Anschlüsse im gewölbten Deckel des Reaktors dienen zur Belüftung, Probeentnahme und Evakuierung. Auf den mittleren Glasflansch des Deckelteiles ist ein Rotationsverdampfermotor als Rührerantrieb mit der Kühlerseite nach unten geschraubt. Über der Gegenöffnung sitzt ein Kolben mit eingeschlmolzenem Einleitungsstutzen, über den Lösungsmittel in die hohle Rührerwelle gepumpt und dann durch ein Düsensystem an die Gefäßwand und an den unteren Teil des Rührers gespritzt wird. Dadurch werden alle Fällungsrückstände gelöst, was zur Vermeidung von Rumpf- und Fehlsequenzen unbedingt notwendig ist. Das Reaktionsgefäß kann sowohl über den Rührer als auch durch die Fritte mit Lösungsmittel und Reagenzien beschickt werden. Mit Hilfe einer im Doppelmantel zirkulierenden Flüssigkeit wird das System gekühlt oder beheizt.

Während der Reaktion verhindert ein leichter Stickstoffüberdruck unter der Fritte, daß die Polymerlösung durch die Fritte läuft.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird unter Kühlung Ether in das Gefäß gedrückt und das ausgefallene Polymerpeptid durch Anlegen eines Vakuums unter der Fritte abfiltriert.

Um das Polymer wieder aufzulösen, wird das Vakuum unter der Fritte durch einen leichten Stickstoffüberdruck ersetzt und dann Lösungsmittel in den Reaktor gepumpt.

Die Zugabe von Lösungsmitteln und Reagenzien sowie die Druckregelung erfolgt über Magnetventile und ein Multiportventil. Rührer, Thermostat und Ventile werden von einer Schalttafel aus manuell bedient.

Die einzelnen Arbeitsgänge eines Synthesezyklus werden in der halbautomatischen Apparatur wie folgt gesteuert:

a) Lösen und Kuppeln

Zuerst sind alle Systeme geschlossen, dann werden der Reihe nach folgende Steuerbefehle über die entsprechenden Schalter der Schalttafel gegeben (vgl. Abb.3, S. 12):

Ventil 14 an:	Es setzt die Lösungsmittelbehälter unter Stickstoffdruck.
Ventile 1,6 und 9 an, Rührer 20 und Heizung 21 an:	Lösungsmittel wird durch die Fritte in das Gefäß gepumpt. Nachdem die Hälfte des Lösungsmittels abgepumpt ist:
Ventile 1 und 6 aus, Ventil 8 an, Multiport 18 auf b:	Stickstoff perlt durch die Fritte. Die aktivierte Aminosäure wird durch den Rührer in das Gefäß gepumpt.
Multiport 18 auf c, Ventile 1 und 7 an:	Das restliche Lösungsmittel wird in den Reaktor gepumpt.
Ventile 1,7 und 14 aus.	

Ein reiner Lösungsvorgang muß genauso gesteuert werden. Das Multiportventil wird dabei aber nicht auf ein Aminosäurereservoir weitergeschaltet.

Bei der Schutzgruppenabspaltung ist wie beim Lösen zu verfahren.

b) Fällen

Zu Beginn des Fällungsvorganges sind die Systeme geöffnet, die auch am Ende des Lösungsvorganges geöffnet sind (die Ventile 8 und 9, die Heizung 21 und der Rührer 20).

Ventile 14, 2 und 6 an Ventil 8 aus, Heizung auf Kühlung umschalten:	Die Hälfte des Fällungsmittels wird durch die Fritte in den Reaktor gepumpt.
Ventil 6 aus, Ventile 8 und 7 an, Ventile 7,2 und 14 aus:	Der Rest des Fällungsmittels wird durch den Rührer in das Gefäß gepumpt. Durch die Lösung perlt Stickstoff. Sie wird weiterhin gerührt und gekühlt bis sämtliches Polymerpeptid ausgefallen ist.

c) Filtrieren

Nach vollendeter Fällung, vor Beginn der Filtration sind folgende Systeme geöffnet:
Die Ventile 8 und 9, Kühlung 21 und Rührer 20.

Ventil 8 aus, Ventile 6, 12 und 11 an:	Der Raum unter der Fritte wird evakuiert. Das Filtrat läuft über den Verteiler 16 in den Behälter 15.

Nach beendeter Filtration:

Ventile 6 und 12 aus,
Ventil 10 an,
Ventil 11 aus,
Rührer 20 aus,
Kühlung auf Heizung umstellen.

Der Waschvorgang des Filtrats ist prinzipiell so zu steuern wie das Lösen mit anschließender Filtration, wobei die Heizung angeschaltet bleibt. Zum Umfällen werden die Operationen a - c) wiederholt.

d) Trocknen

An die Filtration schließt sich die Trocknung an. Am Anfang sind folgende Systeme geöffnet: Ventile 9 und 10 an.

Ventil 13 an, Ventile 9,10 und 13 aus:	Das Filtrat läuft aus dem Sammelbehälter.
Ventile 6,12 und 11 an:	Das Gefäß wird evakuiert und der Niederschlag getrocknet.
Ventile 9 und 10 an, Ventile 6,12 und 11 aus:	Das Gefäß kann statt mit Luft auch mit Stickstoff belüftet werden. Dann gelten folgende Befehle:
Ventile 6 und 12 aus, Ventile 8 und 10 an, Ventil 11 aus:	Das Gerät steht jetzt unter schwachem Stickstoffüberdruck.

Die Peptidsynthese läuft jetzt weiter mit einer Kupplung oder Abspaltung. Für die Weiterführung

gelten sinngemäß die Befehle a - d).

Beide Syntheseapparaturen haben verschiedene Vor- und Nachteile (53).

Das Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip ist leichter zu automatisieren, einfacher im Aufbau und hat einen geringeren Platzbedarf.

Im Synthesegerät nach dem Rotationskolbenprinzip können Peptide dargestellt werden, bei denen das Polymerpeptid mit wachsender Kettenlänge schwerer löslich wird, während im Gerät nach dem alternierenden Druckprinzip die Synthese in dem Moment abgebrochen werden muß, in dem sich die Fällungsrückstände nicht mehr mit wenig Lösungsmittel von der Gefäßwand spülen lassen.

Vakuumdestillationen sind im Rotationskolbengerät leicht möglich; im Gerät nach dem alternierenden Druckprinzip dagegen sind sie zwar theoretisch möglich, aber technisch kaum durchführbar. Man muß daher je nach durchzuführender Synthese abwägen, welches Systems man sich bedient.

2. Problemstellung

Sowohl im Synthesegerät nach dem Rotationskolbenprinzip als auch im Gerät nach dem alternierenden Druckprinzip sind verschiedene Peptidsynthesen erfolgreich durchgeführt worden (52-54).

Im Dauerbetrieb treten bei beiden Systemen jedoch noch Probleme auf:
So sind beim Rotationskolbensynthesegerät noch Verbesserungen am Antrieb, Reaktionskolben und an der Thermostatisierung durchzuführen, während beim Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip vor allem der Rührer, Rührerantrieb und das Multiportventil weiterentwickelt werden müssen (53,54).

In dieser Arbeit sollte nun untersucht werden, inwieweit die Anwendungsmöglichkeiten der Systeme über die Liquid-Phase-Peptidsynthese nach dem Kristallisationsverfahren hinaus auch auf andere Synthesen mit löslichen Polymeren erweitert werden können.

Dabei sollten bei beiden Apparaturen die im Dauerbetrieb auftretenden Mängel beseitigt und die Geräte bis zur Automation weiterentwickelt werden.

Als Modellreaktion diente die Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger (55).

3. Die Wittig-Reaktion am löslichen polymeren Träger

3.1 Die Wittig-Reaktion (56,57)

Die meisten primären und sekundären Alkylhalogenide reagieren mit Triphenylphosphan in guten Ausbeuten zu kristallinen Phosphoniumsalzen (vgl. Abb.4 (1)). Wird das in α-Stellung zum positivierten Phosphoratom stehende Alkylproton mit starken Basen wie

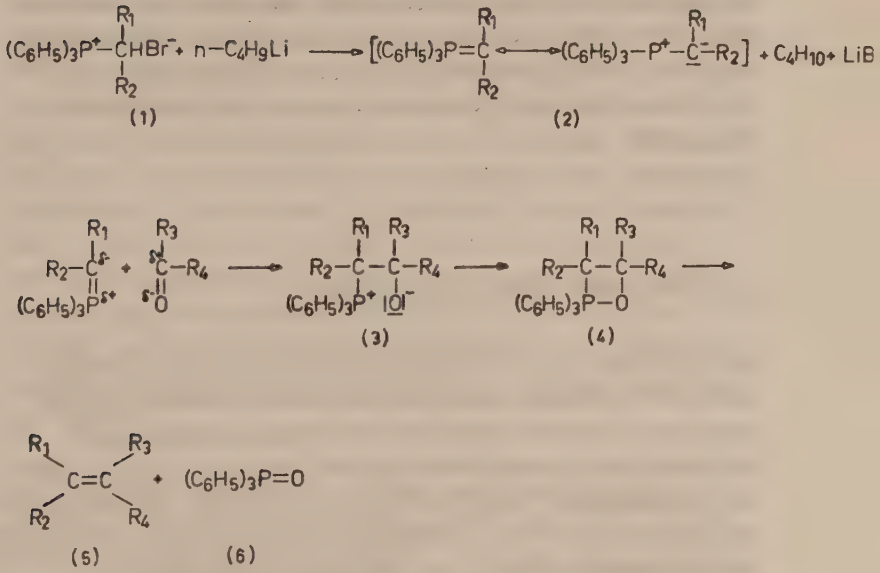


Abb.4: Wittig-Reaktion

Buthyllithium, Natriumhydrid oder Alkoholat abgespalten, so entstehen hoch reaktive Triphenylphosphanalkylene (2). Diese können die polarisierte CO-Doppelbindung von Carbonylverbindungen nucleophil angreifen, wobei sich zunächst eine betainartige Zwischenstufe (3) bildet, die dann über das Oxaphosphetan (4) zu Olefin (5) und Triphenylphosphanoxid (6) zerfällt.

Die präparative Bedeutung dieser sogenannten Wittig-Reaktion liegt darin, daß die C=C-Doppelbindung ausschließlich am Ort der ursprünglichen Carbonylgruppe gebildet wird und daß die Synthese im alkalischen Milieu unter milden Bedingungen durchgeführt werden kann. Besonders bewährt hat sich die Wittig-Reaktion bei der Darstellung empfindlicher Naturstoffe wie z.B. Carotinoiden, Vitamin A und D und Methylen-Steroiden (58).

3.2 Polymere Wittig-Reagenzien

Die Isolierung und Reinigung der nach Wittig dargestellten Olefine können erhebliche Schwierigkeiten bereiten, da das gebildete Triphenylphosphanoxid oft nur sehr schwer abzutrennen ist und es auf Grund der zugegebenen Base häufig zur Bildung von Nebenprodukten kommt (59). Außerdem ist eine Zurückgewinnung und Wiederverwendung des Triphenylphosphans nur schwer möglich.

Diese Probleme können umgangen werden, wenn das Phosphoniumsalz an einem polymeren Träger fixiert wird.

So wurden aus vernetzem, mit Diphenylphosphangruppen funktionalisiertem Poly(styrol) und Alkylhalogeniden unlösliche polymere Wittig-Reagenzien hergestellt und zur Darstellung von Olefinen verwendet (60-63). Das entstandene Phosphanoxid und unumgesetztes Phosphoniumsalz bleiben am Polymer gebunden und können ebenso wie im Überschuß eingesetzte niedermolekulare Reagenzien durch Filtration leicht abgetrennt werden. Schließlich kann das polymergebundene Triphenylphosphanoxid mit Trichlorsilan zum Phosphan reduziert und erneut zur Wittig-Olefinierung eingesetzt werden (63,64).

Gelchromatographische Untersuchungen (65) haben aber gezeigt, daß für Substanzen mit Molekuargewichten von 300 - 400 in einem gequollenen, mit 2 % Divinylbenzol vernetzten Poly(styrol) nur etwa 75 % des Porenvolumens zugänglich sind. Mit der Einführung der sperrigen Triphenylphosphangruppen wird das verfügbare Porenvolumen sicher noch weiter verkleinert. Den auf Grund dieses Effektes auftretenden Ausbeuteverminderungen kann zwar durch den Einsatz von weniger vernetzten Polymeren entgegengewirkt werden, er wird sich aber dennoch bei der Umsetzung sterisch anspruchsvoller Moleküle störend bemerkbar machen.

An löslichen Polymeren dagegen spielen Transportprobleme und sterische Hinderungen nur eine geringe Rolle; deshalb wurde versucht, lineares Poly(styrol) als makromolekularen Träger für Wittig-Reagenzien zu verwenden (55). An Hand der Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen und 3-Methyl-1-(2,6,6 trimethylcyclohexenyl)-nonadien-(1,3) wurde gezeigt, daß sich

die Wittig-Reaktion am löslichen polymeren Träger von der entsprechenden niedermolekularen Reaktion weder in den Ausbeuten noch in den Reaktionszeiten unterscheidet. Die Reinigung der Polymere und die Isolierung der Produkte erfolgten durch Ausfällen und erforderten einen geringeren Zeitaufwand als beim unlöslichen Träger. Das polymergebundene Triphenylphosphanoxid konnte wieder zum Phosphan reduziert und erneut zur Darstellung von Olefinen nach Wittig eingesetzt werden.

Ein weiterer Vorteil der Wittig-Reaktion am löslichen Träger gegenüber der am unlöslichen Träger besteht darin, daß die Umsetzungen am linearen Poly(styrol) analytisch besser kontrolliert werden können als am vernetzten Poly(styrol).

Die Vor- und Nachteile der niedermolekularen und polymeren Wittig-Reaktion sind in Tabelle 1 noch einmal übersichtlich dargestellt.

	niedermolekulare Reaktion	unlöslicher Träger	löslicher Träger
sterische Hinderung	keine	möglich	keine
Transportprobleme	keine	möglich	keine
analytische Kontrollmöglichkeit	gut	schlecht	gut
Trennprobleme	möglich	keine	keine
Zeitaufwand	gering	groß	gering
Wiederverwendung der Phosphorverbindung	umständlich	möglich	möglich

Tab.1: Vergleich der verschiedenen Durchführungsmethoden der Wittig-Reaktion (55)

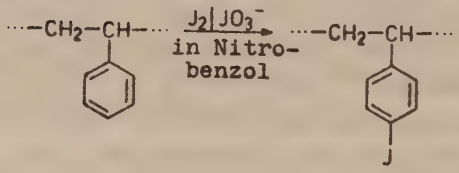
3.3 Die Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger als Modellreaktion zur Erprobung und Fortentwicklung der Liquid-Phase-Peptidsynthese-geräte

Die Hauptaufgabe dieser Arbeit bestand darin, zu untersuchen, inwieweit die Anwendungsmöglichkeiten der Syntheseapparaturen für die Liquid-Phase-Peptidsynthese nach dem Kristallisationsverfahren auch auf andere Synthesen mit löslichen Polymeren erweitert werden können. Zur Bearbeitung dieser Frage wurde die Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger als Modellreaktion herangezogen, weil auch bei ihr - ähnlich wie bei der Peptidsynthese nach der Liquid-Phase-Methode (vgl. Abb.1, S.7) - ein Synthesezyklus durchlaufen wird und Poly(styrol) ein häufig eingesetztes lösliches Trägerpolymer ist (66-72).

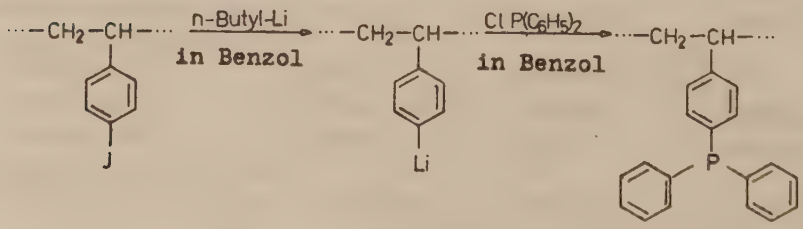
3.3.1 Synthesezyklus der Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger (55)

Zur Darstellung der polymeren Wittig-Reagenzien und Durchführung der Olefinierung nach Wittig am löslichen Poly(styrol)-träger werden folgende Reaktionsschritte durchlaufen:

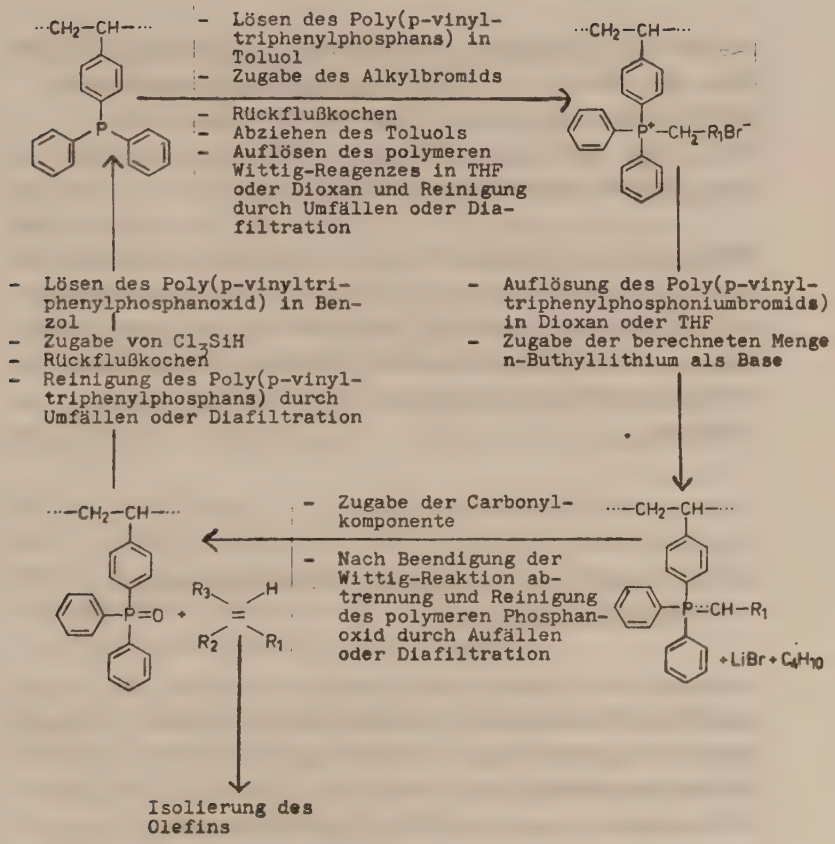
a) Lineares Poly(styrol) wird selektiv in p-Stellung jodiert (73):



b) Das Poly(p-jodstyrol) wird mit n- Butyllithium und Chlordiphenylphosphan zu Poly(p-vinyltriphenylphosphan) umgesetzt (74):



c) Olefinierungszyklus:



4. Versuche zur Durchführung einer Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger in den Liquid-Phase-Peptidsynthesegeräten

4.1 Prinzipielle Vorüberlegungen

Die Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger kann nur dann in den Synthesegeräten durchgeführt werden, wenn es gelingt, die im Synthesezyklus (vgl. Kap. 3.3.1) vorkommenden Poly(styrol)-derivate in den Apparaturen umzufällen.

Daher wurden zunächst Poly(p-jodstyrol), Poly(p-vinyltriphenylphosphan) und Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) dargestellt und dann versucht, diese Polymere im Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip durch Umfällen zu reinigen..

4.2 Synthese von Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid)

Lineares Poly(styrol) mit dem mittleren Molekulargewicht von 50.000 wurde mit Jod und Jodsäure in Nitrobenzol in p-Stellung selektiv jodiert (73). Zur Charakterisierung der entstandenen Polymere wurden IR-Spektren angefertigt und die Jodbeladung durch Elementaranalyse bestimmt. Aus Poly(p-jodstyrol) mit einem Jodgehalt von 17,6 % wurde dann über Poly(p-lithiumstyrol) mit Chlordiphenylphosphan Poly(p-vinyltriphenylphosphan) dargestellt (74), mit Hilfe von IR- und ^{31}P NMR-Spektren identifiziert und weiter

mit n-Butylbromid zu Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) umgesetzt (55). Das polymere Wittig-Reagenz hatte einen Bromgehalt von 4,3 %.

4.3 Umfällversuche im Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip

Um zu prüfen, ob die im Synthesezyklus der Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger vorkommenden Polymere in der Apparatur umgefällt werden können, wurden 50 - 100 ml der 5 -20 %igen Polymerlösung in den Reaktor gegeben und versucht, die Polymere mit einen 4 - 10 fachen Überschuß des Fällungsmittels auszufällen, abzufiltrieren, zu trocknen und wieder aufzulösen. Die einzelnen Arbeitsgänge wurden wie auf S.14 ff beschrieben gesteuert.

Bei Poly(p-jodstyrol) und Poly(p-vinyltriphenylphosphan) wurden Benzol und Toluol als Lösungsmittel und Methanol als Fällungsmittel verwendet, während das polymere Wittig-Reagenz aus Dioxan oder Tetrahydrofuran mit Petrolether gefällt wurde.

Nach Einpressen des Fällungsmittels fielen die Polymere oft in Form von klebrigen Klumpen aus, die sich kaum filtrieren ließen und auch nur schwer zu trocknen und wieder aufzulösen waren.

Bei den Fällversuchen mit Poly(p-vinyltriphenylphosphan) und Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) blieb zudem häufig ein Teil des Polymers kolloidal suspendiert und wurde vom Filter nicht zu-

rückgehalten. Ein weiterer Teil des Niederschlags fiel sehr feinkörnig an und verstopfte die Fritte. Das alles hatte sowohl Ausbeuteverluste als auch sehr lange Filtrationszeiten zur Folge.

Alle Versuche, das Fällverhalten der Poly(styrol)-derivate durch Variation der Polymerlösungskonzentration, Lösungs- und Fällungsmittel oder durch Salzzusätze (75,77) und schnelleres Rühren zu verbessern, waren erfolglos.

4.4 Technische Detailverbesserungen am Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip

Um alle Fällungsrückstände zu lösen, wird bei dem von U. Heitmann entwickelten System (53) ein Teil des Lösungsmittels durch die hohle Rührerwelle in den Reaktor gepumpt und dann durch ein rotierendes Düsensystem an die Gefäßwand und den unteren Teil des Rührers gespritzt.

Diese Konstruktion erfordert jedoch eine doppelte Abdichtung und eine exakte Zentrierung der Rührerwelle; das konnte jedoch nicht verwirklicht werden, weil ein entsprechend langes KPG-Rohr nicht zur Verfügung stand. Die ungenaue Zentrierung der Welle hat zur Folge, daß die Vakuumdichtigkeit sehr schnell nachläßt und daß der Rührermotor durch den hohen Reibungswiderstand stark belastet wird.

Da das zur Lösung dieser Probleme benötigte KPG-Rohr schwer zu beschaffen, zerbrechlich und sehr teuer

ist, wurde das System wie folgt umkonstruiert:

An Stelle des rotierenden Düsensystems wurde eine Teflonscheibe eingebaut, auf die das Lösungsmittel gespritzt und dann durch die Zentrifugalkraft an die Gefäßwand geschleudert wird (76). Radial eingefräßte Lamellen verstärken diesen Effekt und Bohrungen sorgen dafür, daß auch der untere Teil des Rührers von Lösungsmittel umspült wird (vgl.Abb.5).

Damit der Rührer schnell und einfach ein- und ausgebaut werden kann, ist die Teflonscheibe mit einem GL 10 Gewinde versehen, in die der obere und der untere Teil des Rührers eingeschraubt wird.

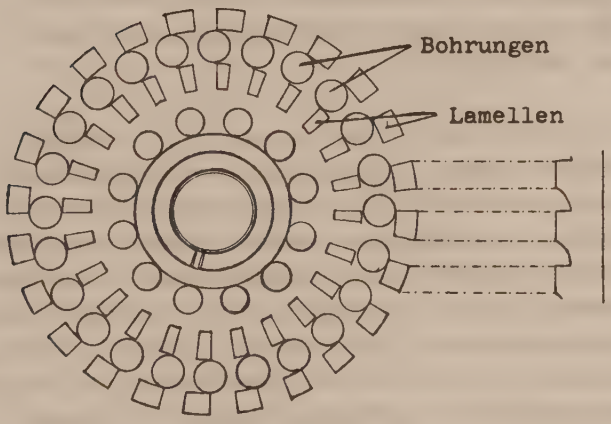


Abb.5: Teflonscheibe

Bei diesem System genügt ein Simmerring zur Abdichtung und eine genaue Zentrierung der Welle ist nicht mehr nötig. Damit wird die Lebensdauer des Rührermotors verlängert und die Vakuumdichtigkeit des Reaktionsgefäßes erhöht.

Da die Teflongewinde in den Magnetventilen und Verteilern bei höheren Anpressmomenten sehr schnell verschleißen, wurden die Gewindegänge mit einem Metallmantel verstärkt (54). Dadurch kann der Anpressdruck auf die dichtenden Flächen und somit die Dichtigkeit der Anschlüsse wesentlich erhöht werden. Außerdem werden Auf-, Ab- und Umbau der Apparatur erleichtert.

4.5 Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen aus Poly-(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) und Acetophenon

Nachdem die Versuche, Poly(p-jodstyrol), Poly(p-vinyltriphenylphosphan) und Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) in der Syntheseapparatur umzufällen, fehlgeschlagen waren, wurden die Polymere durch Eingießen der Polymerlösung in das Fällungsmittel manuell gereinigt. Das gereinigte polymere Wittig-Reagenz (vgl. Abb.6 (1) S.31) wurde mit Acetophenon (2) in einer Wittig-Reaktion am löslichen polymeren Träger zu 2-Phenyl-2-hexen (3) umgesetzt (55).

Im Gaschromatogramm des Reaktionsgemisches wurden zwei Peaks mit identischen Massenspektren gefunden.

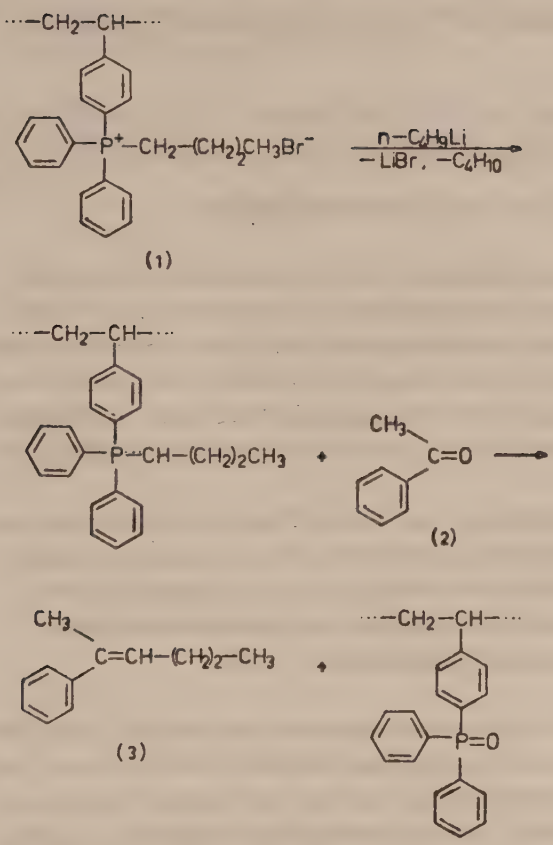


Abb.6: Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen

Da die Spektren mit dem in der Lieratur (55) für 2-Phenyl-2-hexen veröffentlichten übereinstimmten, wurden sie dem cis- und trans-2-Phenyl-2-hexen zugeordnet.

4.6 Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die im Synthesezyklus der Wittig-Reaktion am löslichen Träger vorkommenden Poly(styrol)-derivate können in dem Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip nicht umgefällt werden, weil die Polymere bei Zugabe des Fällungsmittels zur Polymerlösung in ungeeigneter physikalischer Form ausfallen.

Die ungleichmäßige und grobe Form der Niederschläge bringt neben den technischen Schwierigkeiten auch noch die Gefahr mit sich, daß die ausgefallenen Polymere erhebliche Mengen an niedermolekularen Verunreinigungen einschließen (79).

Da die Rotationskolbenapparatur ebenso wie das Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip auch ein Eintopfsystem ist, in dem nur durch Zugabe des Fällungsmittels zur Polymerlösung umgefällt werden kann, wurde auf entsprechende Versuche mit dem zweiten Liquid-Phase-Peptidsynthesegerät verzichtet.

Es ist also unmöglich, in den Synthesegeräten für die Liquid-Phase-Peptidsynthese Wittig-Reaktionen am löslichen Poly(styrol)-träger durchzuführen.

Aus diesem Grunde mußte Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) manuell mit Acetophenon zu 2-Phenyl-2-hexen umgesetzt werden.

Die Entstehung des gewünschten Olefins wurde durch GC / MS Untersuchung des Reaktionsgemisches nachgewiesen.

5. Das Zweitopf Synthesegerät

5.1 Prinzipielle Vorüberlegungen

Sowohl das Synthesegerät nach dem Rotationskolbenprinzip als auch das Gerät nach dem alternierenden Druckprinzip sind Eintopfsysteme, in denen Polymere nur durch Zugabe der Fällungsmittel zur Polymerlösung gefällt werden können. Da Poly(oxyethylen) und seine Derivate die bisher einzig bekannten Polymere sind, die unter einigermaßen standardisierten Bedingungen im "Eintopfverfahren" umfällbar sind, können in diesen Systemen nur Synthesen mit Poly(oxyethylen) als makromolekularem Träger durchgeführt werden.

Lösliche Polymere werden im Labor jedoch nur in Ausnahmefällen durch Zugabe des Fällungsmittels zur Polymerlösung umgefällt; sie fallen in günstigerer Form an, wenn die etwa 10 % ige Polymerlösung in einen 4 - 10 fachen Überschuß eines geeigneten Fällungsmittels getropft wird (75,77-79).

Um die Anwendungsmöglichkeiten der Liquid-Phase-Peptidsynthesegeräte zu erweitern und die in Kap. 4.3 beschriebenen Schwierigkeiten zu umgehen, wurde daher versucht, die Synthesegeräte so umzukonstruieren, daß in ihnen Polymere auch durch Eingießen der Polymerlösung in das Fällungsmittel umgefällt werden können. Dazu war es unumgänglich, die vorteilhaften Eintopfsysteme (vgl. S.8) zu Zweitopfsystemen auszubauen: Einem Reaktor, in dem die chemischen Umsetzungen ablaufen und einem Aufarbeitungsgefäß, in dem die Polymere ausgefällt, abfiltriert, getrocknet und wieder gelöst werden.

5.2 Erweiterung des Synthesegerätes nach dem alternierenden Druckprinzip zu einem Zweitopfsystem

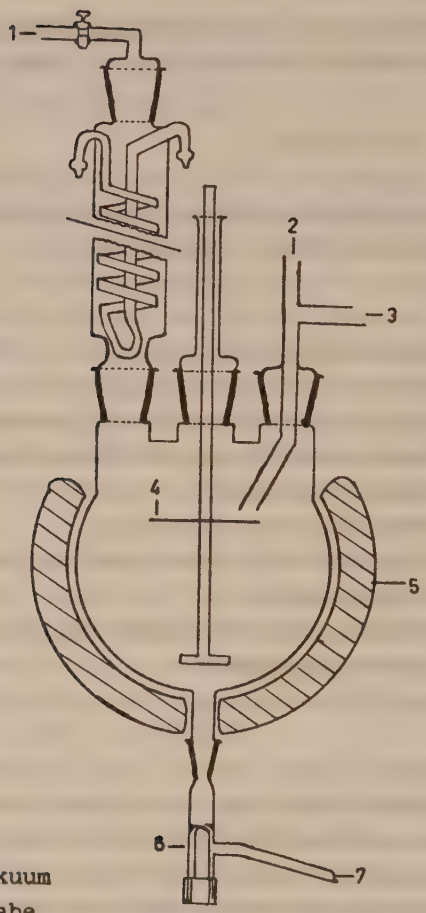
5.2.1 Der Reaktor

In dem Reaktionsgefäß müssen folgende Arbeitsoperationen durchgeführt werden können:

a) Rühren der Polymerlösung
b) Abdestillieren von Lösungsmittel
c) Zugabe von Reagenzien und Lösungsmitteln
d) Thermostatisierung der Reaktionslösung (Rückflußkochen)
e) Arbeiten unter Schutzgas
f) Umpumpen der Polymerlösung in das Aufarbeitungsgefäß
g) Zurückpumpen der Polymerlösung aus dem Aufarbeitungsgefäß

Der Reaktor (vgl. Abb.7, S.36) besteht aus einem 250 ml Dreihalskolben mit eingeschmolzenem Entleerungsrohr, Rückflußkühler und KPG-Rührer. Um das Reaktionsgefäß automatisch ausspülen zu können, ist wie beim Aufarbeitungsgefäß eine Teflonscheibe in die Rührerwelle eingebaut (vgl. Kap.4.4).

Nach dem Einsetzen des Kolbens in einen Heizpilz wird über den NS 10 Schliffkern des Auslaufstutzens ein passender Glasspindelhahn gesteckt. Das Reaktionsgefäß ist über den Auslauf mit dem Aufarbeitungsgefäß verbunden; nach Öffnen des Hahnes tropft



1 N_2 Druck / Vakuum
2 Reagenzienzugabe
3 Einlaß für die Polymerlösung aus dem Aufarbeitungsgefäß
4 Teflonscheibe
5 Heizpilz
6 Glasspindelhahn
7 zum Aufarbeitungsgefäß

Abb. 7: Der Reaktor des Zweitopfsynthesegerätes

die Polymerlösung in das im Aufarbeitungsgefäß vorgelegte Fällungsmittel.

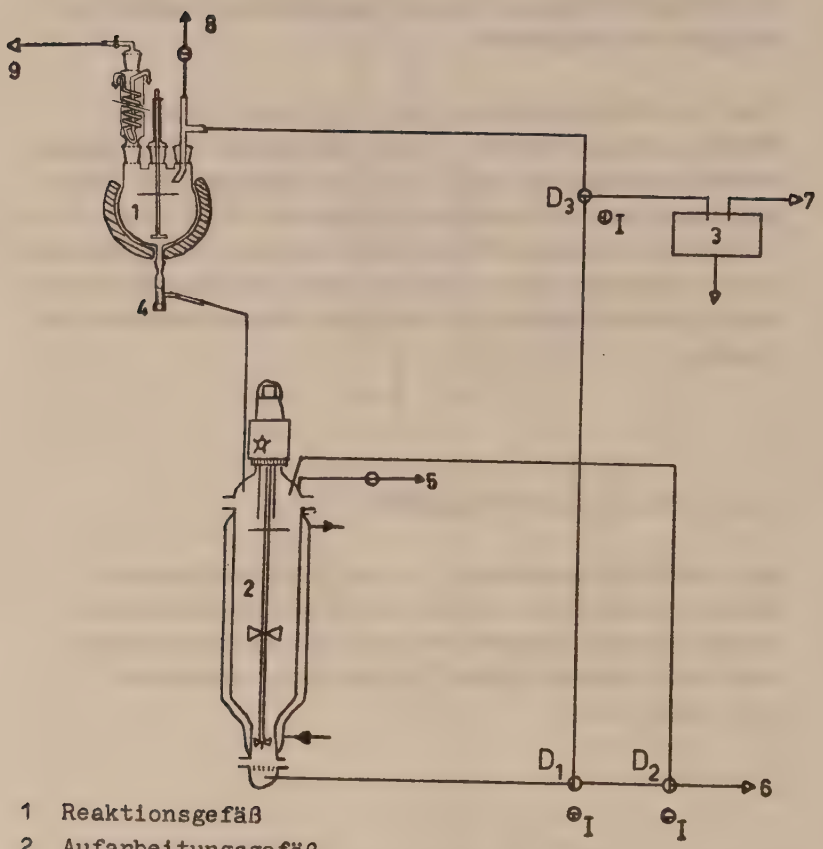
Über den Rückflußkühler kann wahlweise entweder Vakuum angelegt werden - zum Eindampfen einer Lösung unter vermindertem Druck und zum Absaugen der Polymerlösung aus dem Aufarbeitungsgefäß (vgl. Kap. 5.2.3) - oder mit Stickstoff beschickt werden, um Reaktionen unter Schutzgas durchzuführen und Lösungen mit Hilfe von Stickstoffüberdruck durch den Bodenablaßhahn zu pumpen.

5.2.2 Das Aufarbeitungsgefäß

Als Aufarbeitungsgefäß, in dem die Arbeitsgänge Fällen, Filtrieren, Lösen und Trocknen ablaufen, wurde der modifizierte Reaktor des Synthesegerätes nach dem alternierenden Druckprinzip eingesetzt (vgl. Kap. 4.4).

5.2.3 Ablauf eines Aufarbeitungszyklus in der Syntheseapparatur (vgl. Abb.8, S. 38)

Zuerst wird das Belüftungsventil geöffnet und über den Filtratkolben ein leichter Stickstoffüberdruck unter die Fritte des Aufarbeitungsgefäßes gelegt. Dann wird das Gefäß von oben mit 400 bis 1000 ml des Fällungsmittels beschickt. Das Fällungsmittel wird nicht von unten eingepumpt, um zu vermeiden,



1 Reaktionsgefäß
2 Aufarbeitungsgefäß
3 Filtratbehälter
4 Bodenablaßventil des Reaktors
5 Belüftung
6 Lösungsmittel- und Fällungsmittelzugabe
7 u. 9 N_2 Druck / Vakuum
8 Reagenzienzugabe
D_1 - D_3 Dreiweghähne

Abb.8: Fließbild der Zweitopfsyntheseapparatur

daß eventuell in der Fritte zurückgebliebene Polymerlösungsreste gefällt werden, was eine Verstopfung des Filters zur Folge hätte.

Nach Beendigung der Reaktion wird das Bodenablaßventil des Reaktors geöffnet und die 5 - 20 %ige Polymerlösung tropft in das im Aufarbeitungsgefäß vorgelegte Fällungsmittel. Ein leichter Stickstoffüberdruck im Reaktionsgefäß unterstützt diesen Vorgang. Um letzte Rückstände zu entfernen, wird der Reaktor nach der Entleerung noch mit wenig Lösungsmittel ausgespült.

Sobald der Fällvorgang vollendet ist, werden das Bodenablaßventil und das Belüftungsventil geschlossen, an den Filtratkolben wird Vakuum angelegt und der Niederschlag abfiltriert. Danach kann das Polymer im Vakuum getrocknet werden.

Zur Wiederauflösung des Niederschlages wird der Belüftungshahn geöffnet, die Dreiweghähne D_1 und D_2 in Stellung I gedreht und unter Rühren ein Teil des Lösungsmittels von unten in das Aufarbeitungsgefäß gedrückt. Dabei sollen eventuell in der Fritte verbliebene Fällungsrückstände herausgelöst werden. Der Rest des Lösungsmittels dient zur Spülung der Gefäßwände und des Rührers; er wird von oben zugegeben. Dazu werden D_1 und D_2 in die Ausgangsstellung zurückgedreht und über den Filtratkolben ein leichter Stickstoffüberdruck unter die Fritte gelegt.

Nach Schließen des Belüftungsventils, Drehen des Dreiweghahnes D_3 auf Stellung I und Evakuieren des Reaktionsgefäßes wird die Polymerlösung wieder in

den Reaktor zurückgesaugt. Schließlich werden Aufarbeitungsgefäß und Leitungen noch mehrmals mit wenig Lösungsmittel gespült.

Nun kann erneut umgefällt oder die nächste Umsetzung durchgeführt werden.

5.3 Versuche zur Durchführung einer Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger in dem Zweitopf Synthesegerät

5.3.1 Prinzipielle Vorüberlegungen

Zunächst mußte wieder untersucht werden, ob die im Synthesezyklus der Wittig-Reaktion am löslichen Poly-(styrol)-träger vorkommenden Polymere in der Apparatur umgefällt werden können (vgl. Kap. 4.1).

Dazu wurden aus linearem Poly(styrol) mit einem mittleren Molekulargewicht von 50 000 Poly(p-vinyl-triphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) als polymeres Wittig-Reagenz hergestellt. Daneben wurden Poly(styrol) mit den mittleren Molekulargewichten von 200 000 und 2 000 000 zu Poly(p-jodstyrol) und Poly(p-vinyl-triphenylphosphan) umgesetzt.

5.3.2 Synthese von Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid)

Die Darstellung und Charakterisierung von Poly(p-vinyltriphenylphosphan) erfolgte wie in Kap. 4.2 beschrieben. Nach Umsetzung mit n-Hexylbromid wurde Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) mit einem Bromgehalt von 5,5 % erhalten und mit Hilfe eines ^{31}P-NMR Spektrums identifiziert (55). Das Polymer war weder in Dioxan noch in Tetrahydrofuran löslich, löste sich jedoch in einem Gemisch aus Dioxan und Methanol (3:1) sowie in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Methylenchlorid.

5.3.3 Umfällversuche im Zweitopf-Synthesegerät

Zur Durchführung der Fällversuche wurden 50 - 100 ml der 5 - 20 %igen Polymerlösungen in den Reaktor gegeben, das Aufarbeitungsgefäß mit 400 - 1000 ml des Fällungsmittels beschickt und die Polymere wie in Kap. 5.2.3 beschrieben in der Apparatur umgefällt.

Für die Fällungen von Poly(p-jodstyrol) und Poly-(p-vinyltriphenylphosphan) aus Benzol bzw. Toluol wurde Methanol als Fällungsmittel verwendet, während das polymere Wittig-Reagenz aus einem Dioxan / Methanol-Gemisch (3:1) sowie aus Dimethylformamid mit Petrolether bzw. absolutem Diethylether gefällt wurde.

Bei den Fällversuchen wurden die Polymerlösungskonzentrationen, Zutropf- und Rührgeschwindigkeiten

variiert. Durch Steigerungen der Rührgeschwindigkeiten konnten die Lösungs- und Filtrationszeiten manchmal günstig beeinflußt werden; Erhöhungen der Polymerlösungskonzentrationen und Zutropfgeschwindigkeiten führten in der Regel zu grobkörnigeren Niederschlägen und Klumpenbildungen.

Die Polymere fielen in günstigerer Form an als bei den Fällversuchen im Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip. Es traten jedoch auch hier sehr feinkörnige Niederschläge auf, was lange Filtrationszeiten und mitunter Verstopfungen der Fritte zur Folge hatte. Beim Ausfällen von Poly-(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) wurde ein flockiger Niederschlag erhalten, der aber zum Zusammenkleben neigte.

Vor allem bei Poly(p-vinyltriphenylphosphan) und Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) blieb oft ein Teil des ausgefallenen Polymers kolloidal suspendiert und wurde vom Filter nicht mehr zurückgehalten. Durch Zugabe von Elektrolyten (75,77) und Aufkonzentrieren der Polymerlösung konnte in einigen Fällen eine Zusammenballung der Niederschläge erreicht werden.

Außerdem traten bei manchen Fällungen Ausbeuteverluste von 5 - 25 % auf.

Ein weiteres Problem bestand darin, daß sich die an der Gefäßwand und am Rührer haftenden Fällungsrückstände nicht in wenig Lösungsmittel lösten, sondern erst durch mehrmaliges Umpumpen der Polymerlösung vom Aufarbeitungsgefäß in den Reaktor und wieder zu-

rück oder durch Verwendung sehr großer Lösungsmittelmengen entfernt werden konnten.

Um zu untersuchen, ob sich die Fällungseigenschaften der Polymere durch Erhöhung der Molekulargewichte verbessern lassen, wurden aus Poly(styrol) mit dem mittleren Molekulargewichten von 200 000 und 2 000 000 Poly(p-jodstyrol) und Poly(p-vinyltriphenylphosphan) hergestellt und in der Apparatur umgefällt.

Im Vergleich zu den vorher eingesetzten Polymeren fielen diese Poly(styrol)-derivate bei entsprechenden Polymerlösungskonzentrationen zwar grobkörniger aus und waren daher besser filtrierbar; sie zeigten aber auch eine größere Tendenz zur Klumpenbildung, wodurch der Reinigungseffekt der Umfälloperation beeinträchtigt und die Trocknung der Niederschläge erschwert wurde.

Die beobachteten Filtrationszeiten waren sehr unterschiedlich (je nach Form des Niederschlages von 5 min bis zu mehreren Stunden) und nicht reproduzierbar.

Auch die Lösungszeiten waren sehr unterschiedlich und konnten nicht reproduziert werden. Mit steigendem Molekulargewicht und steigender Verklumpung waren für die Wiederauflösung der Polymere immer größere Lösungsmittelmengen und längere Lösungszeiten (bis zu mehreren Stunden) notwendig. Schließlich konnten die an der Gefäßwand und am Rührer haftenden Fällungsrückstände nicht mehr entfernt werden.

5.4 Umsetzung von Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) mit Acetophenon

Da das aus linearem Poly(styrol) mit dem mittleren Molekulargewicht von 50 000 dargestellte Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) (vgl. Abb.9 (1)) mit einem Bromgehalt von 5,5 % in Dioxan und Tetrahydrofuran unlöslich war, wurde versucht, es in einem Gemisch von absolutem Dioxan und absolutem Methanol (ca. 3:1) mit Acetophenon (2) zu 2-Phenyl-2-octen (3) umzusetzen.

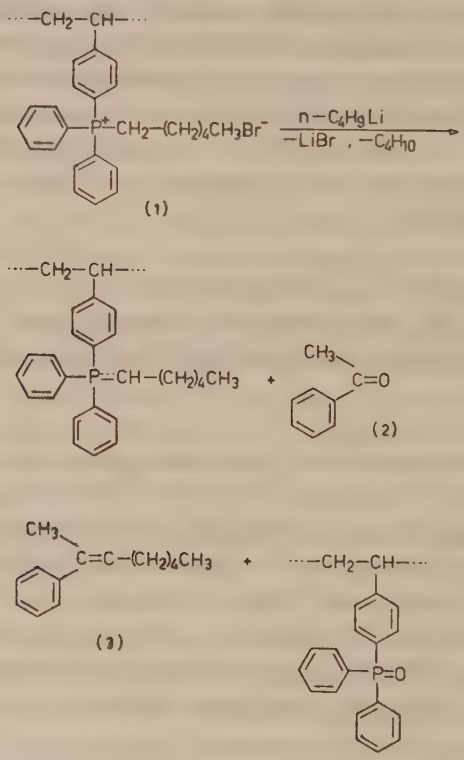


Abb.9: Versuch zur Darstellung von 2-Phenyl-2-octen

Im Gaschromatogramm des Reaktionsgemisches wurde jedoch kein Peak mit M^+ = 188 gefunden. Es trat vielmehr (neben anderen) ein Peak mit M^+ = 160, d.h. der Molekülmasse von 2-Phenyl-2-hexen auf. Das dazu gehörige Massenspektrum war jedoch mit dem für 2-Phenyl-2-hexen veröffentlichten (55) nicht identisch.

Von dem umgesetzten Polymer wurde ein ^{31}P NMR-Spektrum angefertigt (vgl. Abb.20, S.103). Es zeigt mindestens 4 Resonanzsignale: bei 30,6 ppm, 34,8 ppm, 38,8 ppm und 41,3 ppm bezogen auf H_3PO_4 als externen Standard. Das Signal der Phosphanoxidgruppierung müßte im Bereich um 29 ppm erscheinen.

5.5 Ergebnisse und Schlußfolgerungen

In dem Zweitopf-Synthesegerät ist es prinzipiell möglich, Polymere durch Zugabe der Polymerlösung zum Fällungsmittel umzufällen.

Bei den Fällversuchen mit den Poly(styrol)-derivaten fielen die Polymere zwar in günstigerer physikalischer Form aus als im Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip; es traten aber auch hier Schwierigkeiten beim Filtrieren und Wiederauflösen der Niederschläge auf.

Die in manchen Fällen beobachteten zum Teil erheblichen Ausbeuteverluste sind zum einen darauf zurückzuführen, daß ein Teil des Polymers kolloidal suspendiert blieb und zum anderen darauf, daß ein

weiterer Teil sich auf Grund seines relativ niedrigen Molekulargewichtes oder seiner chemischen Zusammensetzung im Fällungsmittel löste.

Eine Automatisierung des Verfahrens ist aber erst dann möglich, wenn die Umfällungen unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden können und die Polymere dabei immer so ausfallen, daß sie gut abzufiltrieren, leicht zu trocknen und schnell wieder aufzulösen sind.

Alle Versuche, dieses Ziel durch Variieren der Molekulargewichte, der Lösungs- und Fällungsmittel, der Polymerlösungskonzentrationen und anderer Fällungsbedingungen (Zusaätze zum Fällungsmittel, Zutropfgeschwindigkeit, Rührgeschwindigkeit) zu erreichen, waren jedoch erfolglos.

Durch Anwendung der Rotationskolbenapparatur ist auch keine Lösung der Fällungsprobleme zu erwarten; es wurde daher auf entsprechende Experimente mit diesem Synthesegerät verzichtet.

Die Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger kann also auch im Zweitopf-Synthesegerät nicht automatisch durchgeführt werden, weil die Umfälloperation nicht weitgehend genug standardisierbar ist.

Ähnliche Schwierigkeiten treten auch beim Umfällen anderer löslicher Polymere auf (80). Außer bei Poly(oxyethylen) und seinen Derivaten, die außergewöhnlich günstige Fällungseigenschaften zeigen (42, 47-50), ist eine Standardisierung der Umfällung vor allem aus folgenden Gründen nicht zu verwirklichen:

- Die Fällungen sind nur schwer reproduzierbar und die Niederschläge fallen häufig in ungeeigneter physikalischer Form an.
- Löslichkeits- und Fällungseigenschaften von Makromolekülen hängen sowohl vom Molekulargewicht als auch von der chemischen Zusammensetzung ab (81):
  - das Molekulargewicht synthetischer Polymere ist aber nie einheitlich; es liegt vielmehr immer eine mehr oder weniger breite Molekulargewichtsverteilung vor.
  - auch die chemische Zusammensetzung der einzelnen Moleküle ist nach Durchführen der polymeranalogen Umsetzungen in der Regel uneinheitlich (82,83) und kaum reproduzierbar.
  - im Laufe der Umsetzungen ändern sich die chemischen Strukturen und unter Umständen auch die Molekulargewichtsverteilungen ständig (77).

Daneben bringt die Fällmethode noch weitere Nachteile mit sich:

- Es werden relativ große Mengen Lösungsmittel verbraucht.
- Sehr empfindliche Polymere (z.B. polymere Ylide) können mit dem Fällungsmittel reagieren und sind somit nur sehr schwer oder überhaupt nicht isolierbar.
- Das Reaktionsgut wird durch das Fällungsmittel und die zur Verbesserung der Fällung zugefügten Zusätze verunreinigt.
- In vielen Fällen kann auf eine oft sehr langwierige

Vakuumtrocknung der Polymere nicht verzichtet werden.

- Manchmal wird der Reinigungseffekt durch die Bildung von Einschlüssen und Adsorptionsphänomene beeinträchtigt (66,72,75,80,84).

6. Untersuchungen zur Anwendbarkeit der Membranfiltration in einem automatischen Synthesegerät

6.1 Prinzipielle Vorüberlegungen

In den Liquid-Phase-Peptidsynthesegeräten und im Zweitopf-Synthesegerät erfolgt die Abtrennung der Polymere von niedermolekularen Verbindungen mit Hilfe der Fällmethode. Die Umfälloperation kann aber nur bei Poly(oxyethylen) und seinen Derivaten standardisiert werden; damit sind die Verwendungsmöglichkeiten der Systeme auf Umsetzungen mit diesem Polymer beschränkt.

Eine Erweiterung der Anwendungsmöglichkeiten auf Synthesen mit anderen makromolekularen Trägern ist demnach erst möglich, wenn die Fällung durch eine geeignetere Trennmethode ersetzt wird.

Ein solches Trennverfahren muß besonderen Anforderungen genügen, wenn es in einem automatischen Synthesegerät eingesetzt werden soll. So sollte es

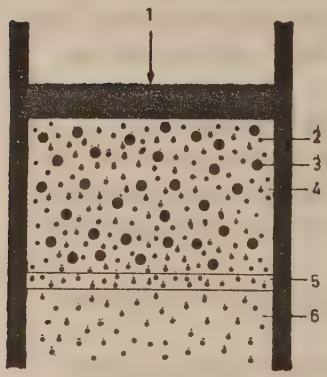
a) technisch einfach durchzuführen sein
b) leicht standardisierbar und automatisierbar sein
c) die Konstruktion eines Eintopfsystems gestatten
d) auf möglichst viele verschiedene lösliche Polymere anwendbar sein
e) eine zufriedenstellende Reinigung der Polymerlösungen ermöglichen
f) die Trennung mit hohen Ausbeuten ermöglichen
g) eine schnelle Durchführung des Trennvorganges erlauben.

Zwei Methoden stehen zur Diskussion: Die Gelfiltration und die Membranfiltration. Die Gelfiltration hat gegenüber der Membranfiltration vor allem die Nachteile, daß sie nur auf relativ kleine Ansätze anwendbar ist, die Konstruktion eines Eintopfsystems unmöglich macht und daß die Polymerlösungen nach jedem Trennvorgang in sehr stark verdünnter Form vorliegen.

Die folgenden Untersuchungen beschränken sich deshalb auf die Membranfiltration.

6.1.1 Das Prinzip der Membranfiltration

Das Prinzip der Membranfiltration (85,86,90) ist in Abb.10 schematisch dargestellt. Durch Konvektion wird ein molekulares Gemisch an die Oberfläche einer



1 hydrostatischer Druck
2 Komponente permeiert die Membran
3 Komponente wird von der Membran zurückgehalten
4 molekulare Mischung
5 semipermeable Membran
6 Filtrat

Abb.10: Prinzip der Membranfiltration

Membran gebracht. Während bestimmte Komponenten die Membran unter der treibenden Kraft eines hydrostatischen Druckes permeieren, werden andere an ihrer Oberfläche mehr oder weniger vollständig zurückgehalten.

Die Wirkungsweise von Filtrationsmembranen kann mit Hilfe von zwei Modellen veranschaulicht werden: dem Modell des idealen Porenmembran und dem Modell einer idealen Löslichkeitsmembran. Beide Membranmodelle stellen Grenzfälle dar, die in der Praxis meist nicht realisierbar sind (85,86).

Die ideale Porenmembran entspricht in Aufbau und Funktion einem konventionellen Faserfilter. Sie besitzt eine feste Struktur mit statistisch verteilten Poren. Ihre Selektivität beruht auf einem reinen Siebeffekt und wird durch den mittleren Durchmesser der Poren bestimmt. Mit einer idealen Porenmembran können nur Stoffe voneinander getrennt werden, die sich erheblich in ihren Molekül- bzw. Teilchenradien unterscheiden.

Eine ideale Löslichkeitsmembran besteht aus einer homogenen Polymerschicht, in der verschiedene Gemischkomponenten gelöst und wie in einer Flüssigkeit durch Diffusion transportiert werden. Die Selektivität einer Löslichkeitsmembran beruht auf den unterschiedlichen Löslichkeiten und den unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten der permeierenden Komponenten in der Membranmatrix. Im Gegensatz zur Porenmembran können mit Hilfe einer Löslichkeitsmembran auch Stoffe mit gleichen oder fast gleichen Teilchenradien getrennt werden.

Je nach verwendeten Membranen, verfahrenstechnischen Parametern und Anwendungsgebieten unterscheidet man bei der Membranfiltration zwischen der sogenannten Ultrafiltration, Hyperfiltration (umgekehrte Osmose) und Piezodialyse (86).

Das zur Lösung der vorliegenden Problemstellung geeignete Verfahren ist die Ultrafiltration. Bei diesem Trennprozeß wird das Stoffgemisch fast ausschließlich nach der Größe der einzelnen Teilchen sortiert; er kann daher zur Konzentrierung, Reinigung und Fraktionierung von makromolekularen Lösungen eingesetzt werden.

Zur Ultrafiltration werden im allgemeinen Porenmembranen verwendet; die angewandten hydrostatischen Drucke liegen bei 1 - 10 bar.

6.1.2 Technische Durchführung der Ultrafiltration

Die Ultrafiltration ist ein technisch äußerst einfaches Verfahren und zeichnet sich durch schonende Behandlung der zu filtrierenden Stoffe aus (85-89). Man benötigt lediglich eine geeignete Membran, eine Ultrafiltrationszelle und eine Druckquelle.

Wird ein Vorratsbehälter zugeschaltet und die dem Filtrat entsprechende Menge reinen Lösungsmittels laufend nachgefüllt, so spricht man von Diafiltration. Dabei werden alle Komponenten, die die Membran passieren, in einem kontinuierlichen Auswaschprozeß aus der makromolekularen Lösung entfernt.

Zur Automatisierung der Diafiltration ist nur eine Druckregelung und Steuerung der Lösungsmittelzugabe notwendig. Der Beginn und das Ende des Filtrationsvorganges kann durch Messungen der Flüssigkeitsspiegel im Vorratsgefäß und in der Zelle gesteuert werden (88).

Schließlich hat die Diafiltrationstechnik noch zwei weitere Vorteile, die für die Anwendung in einem automatischen Synthesegerät sehr wichtig sind:

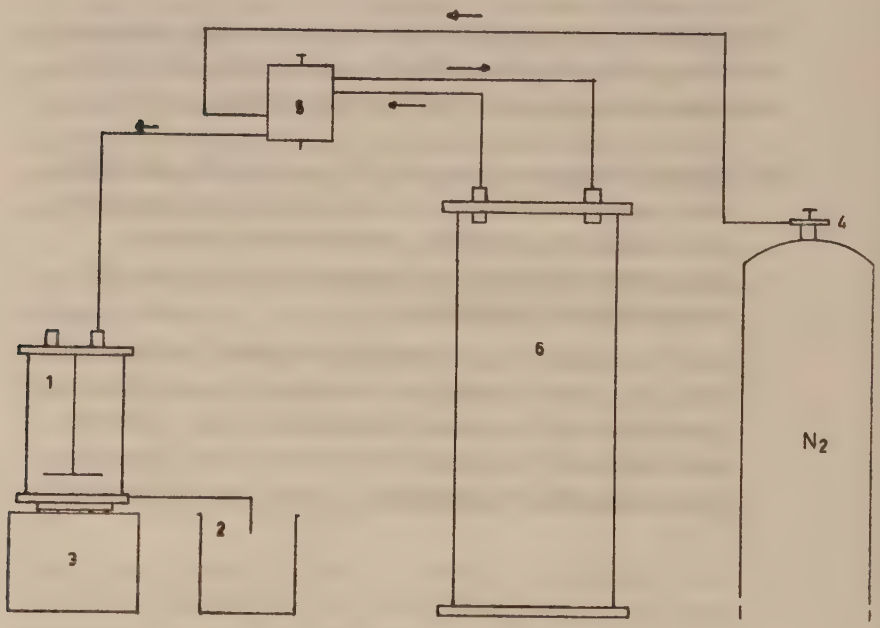
a) Makromolekulare Lösungen können leicht und schonend aufkonzentriert werden; dazu muß lediglich die Waschlösungszufuhr unterbrochen werden. (Die Arbeitsoperation "Abdestillieren von Lösungsmitteln" entfällt.)

b) Wenn Membranen zur Verfügung stehen, die den während der Umsetzungen auftretenden thermischen und chemischen Belastungen gewachsen sind, erlaubt die Membranfiltrationstechnik auch die Konstruktion eines Eintopfsystems (vgl. Kap.6.2.4.2.1).

6.2 Diafiltrationsversuche

Nachdem festgestellt worden war, daß die Diafiltration die Konstruktion eines Eintopfsystems erlaubt, technisch einfach durchführbar ist und mit geringem Aufwand automatisiert werden kann, wurden zur weiteren Untersuchung des Verfahrens (vgl. Forderungskatalog S. 49) Filtrationsversuche durchgeführt.

Dabei ist zunächst von der Annahme ausgegangen worden, daß bei Verwendung von Polymeren mit sehr hohen Molekulargewichten Membranen mit relativ weiten Poren eingesetzt und dadurch kurze Filtrationszeiten erreicht werden können (91).



1 Ultrafiltrationszelle (92)
2 Diafiltrat
3 Magnetrührer
4 Druckminderventil
5 Selektor Diafiltration / Konzentrierung
6 Vorratsgefäß

Abb.11: Apparatur zur Durchführung der Diafiltrationsversuche

Aus linearem Poly(styrol) mit einem mittleren Molekulargewicht von 2 000 000 wurden Poly(p-jodstyrol), Poly(p-vinyltriphenylphosphan), Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid), Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) hergestellt und diafiltriert. Die Polymere wurden wie in den Kap.4.2 und 5.3.2 beschrieben dargestellt und charakterisiert.

Für die Versuche wurde eine Ultrafiltrationszelle mit 33,3 cm^2 Membranfläche eingesetzt. Zur Durchführung kontinuierlicher Diafiltrationen wurde ein Vorratsbehälter für die Waschlösung in die Druckzufuhr eingeschaltet. Alle direkt mit Lösungsmitteln in Kontakt kommenden Teile der Apparatur waren aus Teflon oder Glas hergestellt (vgl. Abb.11,S.54).

Als Membranen wurden selbstgefertigte Polyamidmembranen (vgl. Kap. 6.2.4.1.3) verwendet.

Die angewandten Filtrationsdrucke betrugen 0,5 - 2 bar.

6.2.1 Anwendungsmöglichkeiten der Diafiltration

Da jede Umsetzung die chemische Struktur der Polymere verändert und da in dem Gerät Synthesen mit unterschiedlichen makromolekularen Trägern durchgeführt werden sollen, muß das Trennverfahren unter möglichst gleichbleibenden Bedingungen auf viele verschiedene Polymere anwendbar sein.

Im Prinzip kann jedes gelöste Polymer diafiltriert werden, wenn

a) eine geeignete Membran zur Verfügung steht, die gegen die verwendeten Lösungsmittel beständig ist.

b) der Unterschied im Molekulargewicht des Polymers und der abzutrennenden niedermolekularen Komponenten groß genug ist (mindestens um den Faktor 2 (86); bei linearen Molekülen ist ein größerer Faktor einzusetzen (88,89).)

Die Diafiltration kann auf sehr viele verschiedene Polymere angewendet werden, weil es heute praktisch für alle gebräuchlichen organischen Lösungsmittel beständige Membranen gibt (86-89, 93-98) und die unter b) angeführte Bedingung durch entsprechende Wahl des verwendeten Trägerpolymers leicht zu erfüllen ist.

6.2.1.1 Eigene Versuche und Beobachtungen

Alle diafiltrierten Polymere (vgl Tab.2, S.57) waren in den angegebenen Lösungsmitteln löslich. Die polymeren Wittig-Reagenzien konnten nicht in Dioxan oder Tetrahydrofuran gelöst werden, lösten sich jedoch in Dioxan / Methanol- bzw. Tetrahydrofuran / Methanol-Gemischen sowie in Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Auf Filtrationsversuche in den letztgenannten Lösungsmitteln wurde jedoch verzichtet, da die verwendeten Polyamidmembranen gegen Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid nicht beständig sind und die zeitaufwendige Herstellung von Poly-

Polymer	in	Lösungsmittel
PS_{2M}		Chloroform Benzol Nitrobenzol
PS_{50}		Benzol
$PS_{\overline{2M}}J$		Benzol
$PS_{\overline{2M}}P\varphi_2$		Benzol Toluol
$PS_{\overline{2M}}P\varphi_2\ (CH_2)_3CH_3Br$		Dioxan : Methanol (ca. 2:1)
$PS_{\overline{2M}}P\varphi_2\ (CH_2)_5CH_3Br$		Tetrahydrofuran : Methanol (ca. 4:1)
$PS_{\overline{2M}}P\varphi_2 = O$		Benzol

Abkürzungen: PS_{2M} Poly(styrol) mit einem mittleren Molekulargewicht von 2 000 000

PS_{50} Poly(styrol) mit einem mittleren Molekulargewicht von 50 000

Tab. 2: Diafiltrierte Polymere

amidmembranen (98) für die hier vorliegende Problemstellung keine wichtigen Erkenntnisse erwarten ließ.

Die unter verschiedenen Bedingungen hergestellten Polyamidmembranen (vgl. Kap.6.2.4.1.3) waren gegen-

über den verwendeten Lösungsmitteln beständig.

Die Membranen mußten bei jedem Lösungsmittelwechsel umkonditioniert werden. Dazu wurde an Stelle des reinen Ausgangslösungsmittel ein Gemisch aus Ausgangslösungsmittel und neuem Lösungsmittel als Waschlösung verwendet und dabei der Gehalt an neuem Lösungsmittel so lange schrittweise erhöht, bis das Ausgangslösungsmittel vollständig durch das neue ersetzt war.

Nach mehrmaligen Umkonditionieren schlugen einige Membranen Falten. Diese Falten setzten die mechanische Stabilität der Membran herab, beeinträchtigten die Filtrationseigenschaften jedoch nicht.

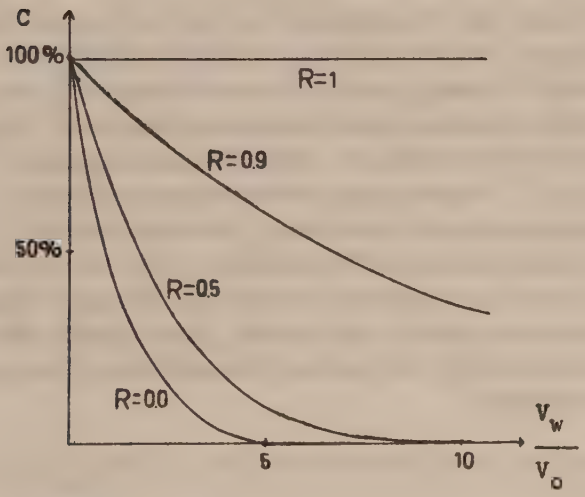
Die im Zusammenhang mit der Umkonditionierung auftretenden Probleme sind für den Fall, daß auf ein Eintopfsystem verzichtet werden kann, zu umgehen, wenn für jedes Lösungsmittel eine gesonderte Ultrafiltrationszelle eingesetzt wird.

6.2.2 Reinigungseffekt der Diafiltration

Für die automatische Durchführung von Synthesen mit Hilfe von löslichen Polymeren ist es wichtig, daß bei jedem Trennvorgang die niedermolekularen Bestandteile vollständig von der makromolekularen Komponente abgetrennt werden, da sonst bei den darauf folgenden Umsetzungen unerwünschte Nebenreaktionen ablaufen können.

Bei der Diafiltration ist die Restkonzentration der zu entfernenden niedermolekularen Komponenten von der durchgesetzten Menge Waschflüssigkeit und dem Rückhaltevermögen der Membran für die auszuwaschenden Bestandteile abhängig (vgl. Abb.12) (86).

Hält die Membran die niedermolekularen Komponenten nicht zurück, so werden die auszuwaschenden Bestand-



C Konzentration der zu entfernenden niedermolekularen Komponente

V_w Volumen der Waschlösung

V_o Ausgangsvolumen der zu reinigenden Polymerlösung

Abb. 12: Restkonzentration an zu entfernender niedermolekularer Komponente als Funktion der zugefügten Menge an Waschlösung für verschiedene Membranrückhaltevermögen (86)

teile bei einem Mengenverhältnis von Waschflüssigkeit zu Ausgangslösung wie 5:1 zu mehr als 99 % entfernt. Werden die niedermolekularen Komponenten von der Membran teilweise zurückgehalten, muß entsprechend mehr Waschflüssigkeit verwendet werden.

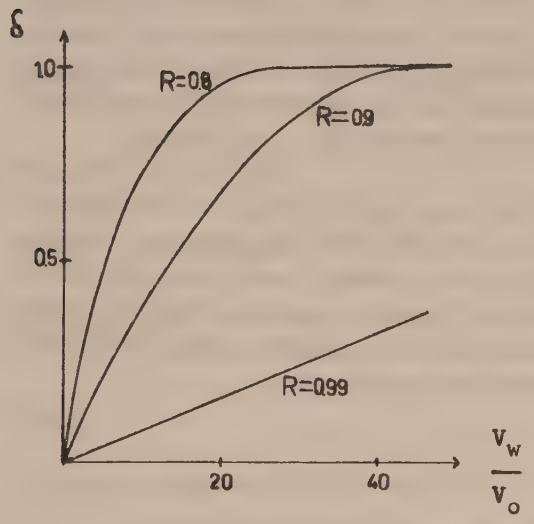
6.2.2.1 Eigene Versuche und Beobachtungen

Zur Kontrolle des Reinigungseffektes wurden die Polymerlösungen von Poly(p-vinyltriphenylphosphan), Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) und Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) nach vollendeter Diafiltration (Waschlösung:Ausgangslösung = 5:1) dünnschichtchromatographisch bzw. gaschromatographisch untersucht. Meistens waren keine niedermolekularen Überschüsse mehr nachweisbar und wenn doch noch geringe Mengen an Verunreinigungen zu erkennen waren, so konnten diese durch weiteres Diafiltrieren mit wenig Lösungsmittel restlos entfernt werden.

6.2.3 Ausbeuteverluste bei der Diafiltration

Um zu verhindern, daß niedermolekulare Reaktionsprodukte verunreinigt werden und sich kleine Ausbeuteverluste bei der Reinigung der einzelnen Reaktionszwischenstufen nach Durchlaufen mehrerer Synthesezyklen zu großen Verlusten aufaddieren, müssen die Polymere möglichst quantitativ von den niedermolekularen Bestandteilen abgetrennt werden.

Folgendes Schaubild zeigt den Verlust an makromolekularer Komponente als Funktion der zugefügten Menge an Waschflüssigkeit für verschiedene Membranrückhaltevermögen (86):



$$\delta = \frac{C_f \, V_f}{V_o \, C_o}$$

C_f Konzentration der makromolekularen Komponente im Filtrat

V_f Filtratvolumen

C_o Konzentration der makromolekularen Komponente in der Ausgangslösung

V_o Ausgangsvolumen der Polymerlösung

V_w Volumen der Waschlösung

Abb.13: Verlust an makromolekularer Komponente bei der Diafiltration als Funktion der hinzugefügten Menge an Waschflüssigkeit für verschiedene Membranrückhaltevermögen

Soll der Ausbeuteverlust pro Diafiltrationsschritt - wobei ein Mengenverhältnis von Waschflüssigkeit zu Ausgangslösung wie 5:1 vorgegeben wird - 5 % nicht überschreiten, so darf das Membranrückhaltevermögen nicht unter 99,0 % liegen.

Das Rückhaltevermögen ist zwar in erster Linie von der Art und den Herstellungsbedingungen der verwendeten Membran abhängig; es wird aber auch vom angewandten Filtrationsdruck und durch Konzentrationspolarisationseffekte beeinflußt (86,89,90).

Außerdem treten bei der Diafiltration Ausbeuteverluste nicht nur auf Grund eines zu geringen Membranrückhaltevermögens auf, sondern auch, wenn ein Teil des Polymers von der Membran adsorbiert wird (87-89) oder infolge chemischer und physikalischer Einflüsse seinen Polymerisationsgrad ändert.

6.2.3.1 Eigene Versuche und Beobachtungen

Zur Bestimmung der Ausbeuteverluste wurde das Filtrat nach vollendeter Diafiltration (Waschlösung : Ausgangslösung = 5:1) eingeengt und die Menge des von der Membran nicht zurückgehaltenen Polymers durch Auswiegen bestimmt. Die Ergebnisse der durchgeführten Versuche sind in Tabelle 3 (S.63) zusammengefaßt.

Das prozentuale Rückhaltevermögen R wurde nach folgender Gleichung berechnet (100):

$$R\ \% = 100 \left(1 - \frac{C_F}{C_o} \right)$$

Ultrafiltriertes Polymer	Ausbeute-verluste (%)	R (%)
PS_{2M}	1 - 4	99,8 - 99,2
PS_{2M}-J	1 - 4	99,8 - 99,2
PS_{2M}-$P\Phi_2$	1 - 6	99,8 - 98,8
PS_{2M}-$P\Phi_2$-$(CH_2)_3CH_3Br$	4 - 6	99,2 - 98,8
PS_{2M}-$P\Phi_2$-$(CH_2)_5CH_3Br$	2 - 3	99,6 - 99,4
PS_{2M}-$P\Phi_2$ = O	1 - 2	99,8 - 99,6
PS_{50}	5 10 - 20	99,0 98,0 - 96,0

Tab. 3: Gemessene Ausbeuteverluste und Rückhaltevermögen bei den Diafiltrationsversuchen (Abkürzungen siehe Tab.2, S. 57)

In dieser Gleichung ist C_F die Polymerkonzentration im Filtrat und C_o die Polymerkonzentration in der Ausgangslösung.

6.2.4 Geschwindigkeit der Diafiltration

Ein für den Einsatz in einem automatischen Synthesegerät geeignetes Trennverfahren sollte eine möglichst schnelle Durchführung des Trennvorganges erlauben.

Bei der Diafiltration von makromolekularen Lösungen wird die Filtrationsgeschwindigkeit vor allem von folgenden Faktoren bestimmt:

a) Filtrationseigenschaften der Membran
b) Konzentrationspolarisation und Deckschichtbildung
c) Eigenschaften der Polymerlösung
d) Druck
e) Membranfläche
f) Verblockung der Membran

6.2.4.1 Abhängigkeit der Filtrationsgeschwindigkeit von den Filtrationseigenschaften der Membran

6.2.4.1.1 Ultrafiltrationsmembranen

Bei der Diafiltration werden im allgemeinen Porenmembranen aus synthetischen Polymeren mit einem Porendurchmesser von ca. 1 - 50 nm benutzt (86).

Diese Membranen müssen besonderen Anforderungen genügen, wenn sie in einem automatischen Synthesegerät eingesetzt werden sollen: So müssen sie in den angewendeten Lösungsmitteln stabil sein und sollten bei einem möglichst hohen Rückhaltevermögen für die

makromolekulare Komponente die niedermolekularen Bestandteile der Polymerlösung nicht zurückhalten. Weiterhin sollten sie neben einer hohen Filtrationsstromdichte eine gute mechanische Stabilität aufweisen und das gelöste Polymer nicht adsobieren.

Die Filtrationsleistung ist der Dicke der Trennschicht umgekehrt proportional. Demnach müssen die Membranen möglichst dünn sein, wenn hohe Filtrationsgeschwindigkeiten erreicht werden sollen. Verringert man jedoch die Dicke einer Membran, um den Fluß zu erhöhen, so nimmt die mechanische Stabilität rasch ab.

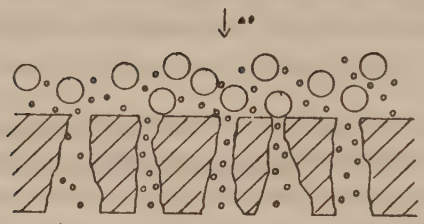
Dieses Problem konnte erst durch die von Loeb und Sourirajan (101) entwickelten sogenannten asymmetrischen Membranen gelöst werden. Alle vorher verwendeten Membranen waren symmetrisch aufgebaut. In Abbildung 14 (S.66) ist der Unterschied zwischen einer symmetrischen und einer asymmetrischen Membran schematisch dargestellt (86).

In einer symmetrischen Membran hat die Trennschicht über den ganzen Querschnitt die gleiche Struktur. Asymmetrische Membranen dagegen bestehen aus einer porösen Unterstruktur und einer Haut von 0,1 - 1 μm Dicke an der Oberfläche. Diese Haut stellt die eigentliche Membran dar. Sie bestimmt die Filtrationseigenschaften, während die Unterstruktur nur als Träger für diese ultradünne Haut dient und keinen wesentlichen Einfluß auf die Trenneigenschaften und Filtrationsstromdichte der Membran hat. Asymmetrische Membranen besitzen im allgemeinen eine 50 - 100 fach höhere Filtrationsstromdichte als ver-

gleichbare symmetrische Strukturen.

Ein weiterer Vorteil asymmetrischer Membranen liegt darin, daß sie im Gegensatz zu den symmetrischen Strukturen, die mehr oder weniger wie ein Tiefenfilter wirken, kaum verstopfen (vgl. Abb.14).

a)



b)

Abb.14: Schematische Darstellung des Filtrationsverhalten einer a) asymmetrischen und b) einer symmetrischen Porenmembran

Bei dem unter der Haut liegenden porösen Stützskelett kann man grundsätzlich zwei charakteristische Strukturen unterscheiden: die sogenannte Fingerstruktur und die Schwammstruktur (86,100). Zwischen diesen beiden Strukturen sind alle Übergangsformen zu beobachten.

Assymmetrisch aufgebaute Membranen mit Schwammstruktur haben in der Regel relativ geringe Filtrationsstromdichten, besitzen dafür aber Salzrückhaltevermögen und hohe Druckstabilität.

Zur Lösung der vorliegenden Problemstellung sind Membranen mit Fingerstrukturen geeigneter, da sie bei niedrigem hydrostatischem Druck eine deutlich höhere Filtrationsstromdichte sowie eine zu höheren Molekulargewichten hin verschobene Ausschlußgrenze zeigen. Sie sind allerdings nur bis zu Drucken von 20 - 30 bar belastbar. Bei höheren Drucken bricht häufig die Haut ein und die Membran verliert ihre Trenneigenschaften.

6.2.4.1.2 Herstellung von asymmetrischen Ultrafiltrationsmembranen

Asymmetrische Membranen werden durch eine sogenannte Phaseninversionsreaktion gebildet, bei der eine einphasige Polymerlösung in ein Zweiphasensystem überführt wird (86, 100-102).

Dabei werden vor allem drei Verfahren angewandt:

a) Abkühlung eines flüssigen, homogenen Polymer-Lösungsmittel-Gemisches

b) Abdampfen von Lösungsmitteln

c) Ausfällung

Die Ausfällung ist das wichtigste Verfahren zur Herstellung von asymmetrischen Membranfiltern und wurde auch in dieser Arbeit angewendet.

Diese von Loeb und Sourirajan (101) erstmals beschriebene Herstellungsmethode besteht aus vier wesentlichen Schritten:

a) Herstellung einer homogenen Polymerlösung geeigneter Viskosität.

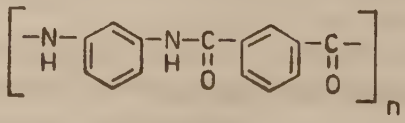
b) Verstreichen der Polymerlösung zu einem 0,1 - 0,4 mm dicken Film.

c) Bei Bedarf Ausdampfen eines Teils des Lösungsmittels aus der Filmoberfläche (sogenannter Abdampfschritt).

d) Fällen des Polymers durch Eintauchen in ein Fällbad.

e) Bei Bedarf Verdichten des gefällten Polymerfilmes durch chemische oder physikalische Nachbehandlung.

Die in dieser Arbeit verwendeten synthetischen Polymermembranen wurden aus einem aromatischen Polyamid der Formel



hergestellt. Dieses Polyamid ist unter dem Namen Nomex ^{R} im Handel zu beziehen.

Durch Variation der Herstellungsparameter können die Struktur und damit die Filtrationseigenschaften der aus diesem Polymer angefertigten Phaseninversionsmembranen beeinflußt werden (86,100):

Es besteht eine direkte Korrelation zwischen der Geschwindigkeit der Fällung und der dabei entstehenden Membranstruktur: bei schneller Fällung entsteht die Fingerstruktur, bei langsamer Fällung die Schwammstruktur.

Während die Filtrationseigenschaften von der Dicke des ausgezogenen Polymerfilmes weitgehend unabhängig sind, ergibt sich mit zunehmender Konzentration der Polymerlösung ein stetiger Übergang von der Finger- zur Schwammstruktur, wobei das Rückhaltevermögen zu und die Filtrationsstromdichte der Membran abnimmt.

Werden die Membranen aus einem guten Lösungsmittel für das Polymer gefällt, so haben sie hohe Rückhaltevermögen und verhältnismäßig niedrige Filtrationsstromdichten. Bei Verwendung von schlechten Lösungsmitteln werden Membranen mit höheren Filtrationsstromdichten und niedrigeren Rückhaltevermögen erhalten.

Auch Zusätze zur Polymerlösung wirken sich auf Struktur und Filtrationseigenschaften der Membran aus. Wird zum Beispiel die Polymerassoziation durch Zufügen von Fällungsmittel zur Polymerlösung erhöht, so entstehen Membranen mit erhöhter Dichte, d.h. mit

steigendem Rückhaltevermögen und abnehmender Filtrationsstromdichte. Hierbei können jedoch auch Fehlstellen gebildet werden, die ein Absinken des Rückhaltevermögens zur Folge haben.

Oft kann mit Hilfe eines Abdampfschrittes das Rückhaltevermögen bei relativ geringer Abnahme der Filtrationsstromdichte beträchtlich gesteigert werden.

Die Fällgeschwindigkeit läßt sich auch durch Mischen von guten, schnell fällenden mit schlechten, langsam fällenden Fällungsmitteln und Zusatz von weiteren Substanzen zum Fällbad beeinflussen. Dadurch kann, je nach Mischungsverhältnis, jeder Zwischenzustand zwischen reiner Schwamm- und reiner Fingerstruktur erzeugt werden.

Je niedriger die Fällbadtemperatur ist, desto dicker ist die homogene Schicht an der Membranoberfläche. Mit zunehmender Dicke dieser Schicht nimmt das Rückhaltevermögen zu und die Filtrationsstromdichte erheblich ab.

Wird die Membran auf einer rauhen Unterlage gefällt, so wird die Schrumpfung und Ablösung der Membran während der Fällung verzögert. Das führt zu hohen Filtrationsstromdichten und niedrigen Rückhaltevermögen.

Verdichtet man die Membran durch chemische oder physikalische Methoden nachträglich (z.B. durch Einlegen in ein Weichmacherbad oder durch thermische Nachbehandlung), so wird die Filtrationsstromdichte stark erniedrigt und das Rückhaltevermögen beträchtlich erhöht.

6.2.4.1.3 Eigene Versuche und Beobachtungen

Die in dieser Arbeit verwendeten Membranen wurden aus 8,25 - 16,5 %igen Lösungen von Nomex ^{R} (vgl. S.68) in Dimethylsulfoxid nach dem auf Seite 68 beschriebenen Verfahren hergestellt. Auf die Durchführung eines Abdampfschrittes wurde verzichtet. Die Membranen wurden auf einer Glasplatte ausgefällt. Als Fällungsmittel diente Wasser.

Die Filtrationseigenschaften der Membranen konnten am wirkungsvollsten über die Konzentration der Polyamid-Lösung beeinflußt werden. Mit abnehmender Konzentration stiegen die Filtrationsstromdichten an, während die Rückhaltevermögen abnahmen. Eine Erhöhung der Konzentration hatte die entgegengesetzten Effekte zur Folge.

Bei Raumtemperatur gefällte Membranen zeigten niedrigere Flüsse als bei 8 - 11^{o} C hergestellte.

Einige Membranen wurden mit Glycerin stabilisiert und in einem Nachbehandlungsschritt an der Luft oder im Trockenschrank (bei 80^{o} C) getrocknet; bei Verzicht auf den Trocknungsschritt wurden Membranen mit höheren Filtrationsstromdichten, aber niedrigeren Rückhaltevermögen erhalten.

Für die Filtrationsversuche wurde eine Ultrafiltrationszelle mit 33,3 cm^{2} Membranfläche ("kleine Zelle") verwendet. In der für die Syntheseapparatur vorgesehenen Zelle ("große Zelle") steht eine Membranfläche von 169,6 cm^{2} zur Verfügung (vgl.Kap.7.2). Dadurch ist eine Verkürzung der Filtrationszeiten um den Fak-

tor 5 zu erwarten.

Zur Reinigung von 0,5 g der Polymere mit einem mittleren Molekulargewicht von 2 000 000 in 100 ml Lösungsmittel wurden je nach Polymer, Lösungsmittel und Membran 6 - 20 h benötigt (Volumen der Waschflüssigkeit zum Volumen der Ausgangslösung = 5:1). In der großen Zelle ist eine Filtrationszeit von 1 - 4 h zu erwarten.

Diese Reinigungszeiten konnten aufgrund der hohen Viskositäten der diafiltrierten Polymerlösungen auch durch den Einsatz von Membranen mit höherer Filtrationsstromdichte nicht wesentlich verkürzt werden (vgl. Kap.6.2.4.3.1).

Demnach sollten die Filtrationsgeschwindigkeiten steigen, wenn die Viskositäten der Polymerlösungen herabgesetzt werden. So konnte Poly(styrol) mit einem mittleren Molekulargewicht von 50 000 bedeutend schneller diafiltriert werden als die Polymere mit den höheren Molekulargewichten.

Schließlich wurde untersucht, inwieweit diese Reinigungszeiten durch Variation der Membraneigenschaften verkürzt werden können, ohne daß die infolge des absinkenden Rückhaltevermögens zunehmenden Substanzverluste zu groß werden.

Dazu wurden aus einer 8,25 %igen Polyamidlösung bei 8 - 11° C Membranen gefällt, von Wasser auf Methanol und weiter (ohne Nachbehandlungsschritt) von Methanol auf Benzol umkonditioniert.

Die auf diese Weise hergestellten Membranen hatten ein zu niedriges Rückhaltevermögen; die Substanzverluste bei der Reinigung einer Lösung von 5 g Poly(styrol) ($\overline{MG}$ = 50 000) in 50 ml Benzol betrugen 10 - 20 %.

Bei Verwendung einer 12,4 %igen Nomex-Lösung und sonst gleichen Herstellungsbedingungen wurden Membranen erhalten, mit denen die 10 %igen benzolischen Poly(styrol)-Lösungen ($\overline{MG}$ = 50 000) bei einem Ausbeuteverlust von 5 % innerhalb von 3,5 - 6 h gereinigt werden konnten. In der großen Zelle ist eine Filtrationszeit von 1 h zu erwarten.

6.2.4.2 Beeinflussung der Filtrationsgeschwindigkeit durch Konzentrationspolarisationseffekte

Während des Filtrationsvorganges entsteht in der Grenzschicht an der Membranoberfläche eine Zone erhöhter Konzentration der zurückgehaltenen Stoffe, die Trenngrenze und Filtratabfluß der Membran erheblich beeinflussen kann (vgl.Abb.15, S.74).

Bei makromolekularen Substanzen wird dabei oftmals die Löslichkeitsgrenze überschritten und es bildet sich eine Deckschicht der zurückgehaltenen Stoffe aus, die ihrerseits wie eine Sekundärmembran wirkt. Infolgedessen sinkt die Filtrationsleistung beträchtlich (vgl. Abb.16, S.75) (86-90).

6.2.4.2.1 Maßnahmen zur Verminderung der Konzentrationspolarisation und ihre Anwendbarkeit in einem automatischen Synthesegerät

Die Konzentrationspolarisation läßt sich nie ganz ausschalten, ihr Einfluß kann jedoch durch geeignete Maßnahmen auf ein Minimum reduziert werden (86). Zunächst ist darauf zu achten, daß bei optimalem Druck filtriert wird, der dann gegeben ist, wenn es infolge der Konzentrationspolarisation gerade noch nicht zu einer Niederschlagsbildung an der Membranoberfläche kommt.

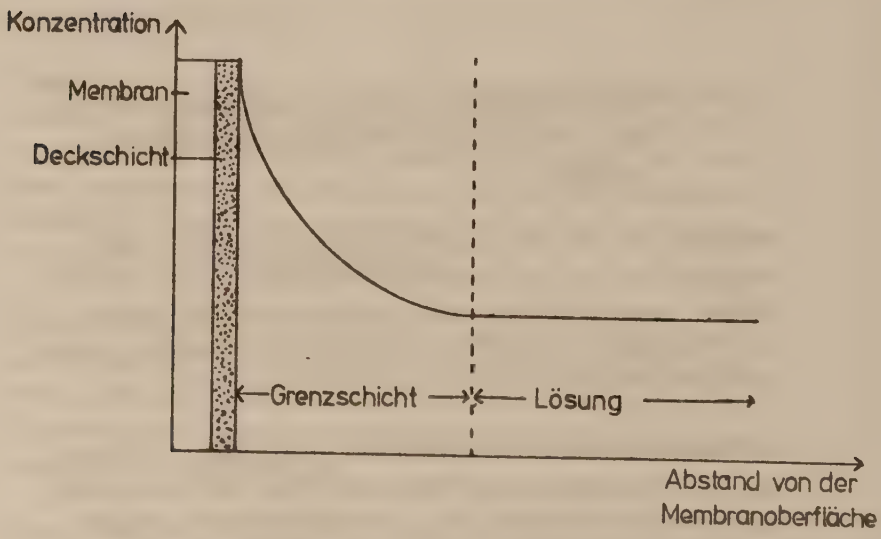


Abb.15: Schematische Darstellung einer Deckschicht und des Konzentrationsprofils an der Membranoberfläche bei der Diafiltration von makromolekularen Lösungen (86)

Weiterhin kann das Ausmaß der Konzentrationspolarisation verringert werden, indem mit möglichst verdünnten Rohlösungen gearbeitet und für eine geeignete Strömungsführung an der Membranoberfläche oder turbulente Durchmischung der Lösung gesorgt wird.

Für die Anwendung der Membranfiltration im Labor wurden Filtrationsgeräte entwickelt, in denen mit Hilfe verschiedener konstruktiver Maßnahmen versucht wird, die Konzentrationspolarisation in Grenzen zu halten (87,88,103).

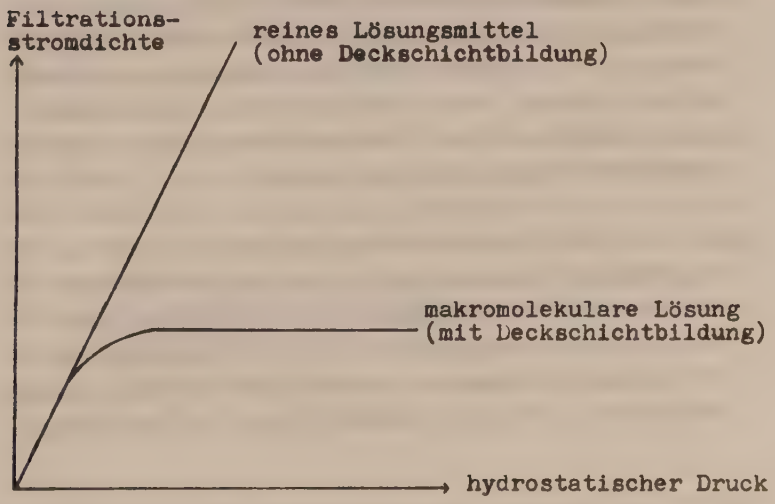


Abb.16: Schematische Darstellung der Filtrationsstromdichten bei der Diafiltration mit und ohne Deckschichtbildung (86)

a) Am einfachsten kann in einer gerührten Zelle diafiltriert werden. In einer solchen Zelle - in der auch die hier beschriebenen Untersuchungen durchgeführt wurden - wird die Konzentrationspolarisation durch einen über der Membranfläche rotierenden Magnetrührer verringert. Das Ausmaß der Konzentrationspolarisation hängt dabei u.a. von der Rührgeschwindigkeit, Rührerform, Rührerdimension und Gefäßgröße ab.

b) In den sogenannten Radialflußzellen wird die Polymerlösung mit einstellbarer Strömungsgeschwindigkeit in einem sehr dünnen Spalt radial über die Membranoberfläche geführt. Dies bewirkt eine gute Kontrolle der Konzentrationspolarisation und Deckschichtbildung. Unter vergleichbaren Bedingungen können bis zu dreimal höhere Filtratflüsse als in gerührten Zellen erreicht werden.

c) Bei den Kapillarfiltrationsgeräten wird die zu filtrierende Lösung durch eine von der Membran selbst gebildete Kapillare befördert. Auf diese Weise können die Konzentrationspolarisation und Deckschichtbildung gut kontrolliert werden; außerdem steht eine große Membranfläche zur Verfügung.

Das für den Einsatz in einem automatischen Synthesegerät geeignetste Filtrationssystem ist die gerührte Zelle. Sie ist technisch einfach aufgebaut, leicht zu automatisieren und erlaubt die Konstruktion eines Eintopfsystem.

Bei den durchgeführten Diafiltrationsversuchen wurde

beobachtet, daß die Filtrationsleistung bei konstantem hydrostatischem Druck mit zunehmender Rührgeschwindigkeit bis zu einem Grenzwert anstieg. Es wäre interessant, zu untersuchen, ob die Filtrationsgeschwindigkeit durch Verwendung anderer Rührertypen noch weiter erhöht werden kann (86,104-107).

Die höhere Filtrationsleistung in der Radialflußzelle muß mit einem größeren technischen Aufwand erkauft werden. Außerdem ist das Umwälzen der Polymerlösung mit Hilfe einer Schlauchpumpe für den Dauerbetrieb ungeeignet (88,108). Auch die Radialflußzelle ist relativ einfach zu automatisieren; die Konstruktion eines Eintopfsystems ist jedoch problemetischer als bei der gerührten Zelle.

In Kapillarfiltrationsgeräten, die technisch einfach aufgebaut und gut zu automatisieren sind, können sehr hohe Filtrationsgeschwindigkeiten erreicht werden. Diese Filtrationsgeräte ermöglichen jedoch nicht die Konstruktion von Eintopfsystemen, Außerdem muß aufgrund der großen Membranfläche mit nicht mehr zu vernachlässigenden Ausbeuteverlusten infolge von Adsorptionseffekten gerechnet werden (87-89).

6.2.4.3 Der Einfluß weiterer Faktoren auf die Filtrationsgeschwindigkeit

6.2.4.3.1 Eigenschaften der Polymerlösungen

Der negative Einfluß der Konzentrationspolarisation

und Deckschichtbildung auf die Durchflußrate und Trenngrenze der Membran ist umso geringer, je kleiner die Konzentration und je niedriger die Viskosität der zu diafiltrierenden makromolekularen Lösung ist (86).

Die Viskositäten von Polymerlösungen können herabgesetzt werden durch

- Verwendung von Polymeren mit möglichst niedrigen Molekulargewichten
- Einsatz geeigneter Lösungsmittel
- Erniedrigung der Polymerkonzentration
- Temperaturerhöhung

Auch bei den Diafiltrationsversuchen wurde eine starke Abhängigkeit der Filtrationsgeschwindigkeiten von den Viskositäten der Polymerlösungen festgestellt. So konnten die Lösungen der Polymere mit einem mittleren Molekulargewicht von 2 000 000 nur langsam diafiltriert werden. Bei Verwendung von Poly(styrol) mit einem mittleren Molekulargewicht von 50 000 wurden dagegen bedeutend höhere Filtrationsstromdichten erreicht (vgl. Kap. 6.2.4.1.3).

Demnach sollte das Molekulargewicht der eingesetzten Trägerpolymere möglichst gering sein. Dadurch können nicht nur kürzere Reinigungszeiten erreicht, sondern auch Löslichkeitsprobleme umgangen werden, da Polymere mit niederen Molekulargewichten im allgemeinen besser löslich sind als Polymere mit sehr hohen Molekulargewichten.

6.2.4.3.2 Filtrationsdruck

Bei der Diafiltration ist die Filtrationsstromdichte dem angewandten hydrostatischen Druck direkt proportional. Sobald es jedoch zu einer hohen Konzentrationspolarisation und infolgedessen zu einer Deckschichtbildung kommt, bewirkt eine Druckerhöhung keine Steigerung der Filtrationsgeschwindigkeit mehr (vgl. Kap. 6.2.4.2). Eine weitere Erhöhung der Filtrationsleistung kann dann nur noch erzielt werden, wenn es gelingt, die Konzentrationspolarisation und Deckschichtbildung durch geeignete Maßnahmen zu verringern (vgl. Kap. 6.2.4.2.1).

Der für die Filtration optimale Arbeitsdruck ist dann gegeben, wenn sich gerade noch keine Deckschicht ausbildet (86).

6.2.4.3.3 Größe der zur Verfügung stehenden Membranfläche

Je größer die Membranfläche ist, desto höher sind die erreichbaren Filtrationsgeschwindigkeiten. Eine Ausdehnung der Membranfläche bringt aber eine Reihe weiterer Probleme mit sich (vgl. dazu auch die Kap. 6.2.3 und 6.2.4.2.1), deren Lösbarkeit nur durch die Konstruktion und Erprobung entsprechender Prototypen untersucht werden kann.

6.2.4.3.4 Blockierung der Membran

Bei den Diafiltrationsversuchen wurden nach längeren Filtrationszeiten zum Teil erhebliche Abnahmen der Filtrationsstromdichten festgestellt, was höchstwahrscheinlich daran lag, daß die Membranen durch Ablagerungen an der Oberfläche blockiert wurden.

Dies ist ein bei der Filtration von makromolekularen Lösungen häufig beobachtetes Phänomen (86,99). Je nach Zusammensetzung der Rohlösung erfolgt der Abfall der Filtrationsleistung schneller oder langsamer.

Die ursprüngliche Filtrationsstromdichte kann in fast allen Fällen durch Einführen bestimmter Wasch- oder Reinigungszyklen wieder erlangt werden. Unter Umständen ist es angebracht, ein vorzeitiges Verblokken der Membran durch eine Vorfiltration zu verhindern (86).

6.3 Versuche zur Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen aus Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 2 000 000

Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) ($\overline{MG}$ = 2 000 000; Bromgehalt 12,8 %) war in Dioxan unlöslich, löste sich aber in einem Dioxan / Methanol-Gemisch, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Es wurde versucht, das polymere Wittig-Reagenz sowohl in Dioxan (heterogenes System) als auch in einem

Dioxan / Methanol-Gemisch (homogene Reaktionsführung) mit Acetophenon zu 2-Phenyl-2-hexen umzusetzen (vgl. Kap. 4.5).

Die Reaktionslösungen wurden gaschromatographisch und mit Hilfe von GC / MS Messungen analysiert.

Um die Entstehung des Olefins einwandfrei nachweisen zu können, wurde 2-Phenyl-2-hexen in einer niedermolekularen Wittig-Reaktion hergestellt, mit Hilfe von Massen- und ^{1}H Protonenresonanzspektren identifiziert und bei den gaschromatographischen Untersuchungen der polymeranalogen Umsetzungen als Vergleichssubstanz verwendet.

Während bei der polymeranalogen Wittig-Reaktion in Dioxan 2-Phenyl-2-hexen in 90,8 %iger Ausbeute entstand, wurde bei derselben Reaktion in dem Dioxan / Methanol-Gemisch kein 2-Phenyl-2-hexen gebildet.

Bei der niedermolekularen Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen konnte die benzolische n-Butyllithium-Lösung durch eine bequemer zu handhabende Natriumhydriddispersion in Paraffin ersetzt werden. Versuche, auch die polymeranaloge Wittig-Reaktion mit Hilfe dieser Base durchzuführen, waren jedoch erfolglos.

6.4 Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Von den verschiedenen Membranfiltrationsarten ist die Diafiltration die zur Lösung der vorliegenden Problemstellung geeignete Trennmethode.

Das Verfahren zeichnet sich durch technische Einfachheit und schonende Behandlung der zu filtrierenden Stoffe aus. Die Diafiltration ist unter weitgehend gleichbleibenden Bedingungen auf viele verschiedene Polymere anwendbar, mit geringem Aufwand automatisierbar und ermöglicht unter bestimmten Umständen die Konstruktion eines Eintopfsystems. Außerdem können mit dieser Technik makromolekulare Lösungen leicht aufkonzentriert werden.

Um weiter zu untersuchen, inwieweit die Diafiltration für den Einsatz in einem automatischen Synthesegerät geeignet ist, wurden die im Synthesezyklus der Wittig-Reaktion am löslichen Träger vorkommenden Poly(styrol)-derivate diafiltriert. Die dabei verwendeten selbstgefertigten asymmetrischen Polyamidmembranen waren in den angewendeten Lösungsmitteln beständig und konnten in der Ultrafiltrationszelle kontinuierlich umkonditioniert werden. Durch Variation der Herstellungsbedingungen gelang es, die Trenn- und Filtrationseigenschaften der Membranen so zu beeinflussen, daß die Polymerlösungen in vertretbarer Zeit ohne große Verluste an makromolekularer Komponente zufriedenstellend gereinigt werden konnten.

Die verschiedenen, die Geschwindigkeit der Diafiltration bestimmenden Faktoren wurden experimentell untersucht und diskutiert. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

Der negative Einfluß der Konzentrationspolarisation und Deckschichtbildung auf die Filtrationsgeschwindigkeit kann auf ein Minimum reduziert werden, indem (86):

- mit Hilfe konstruktiver Maßnahmen für eine geeignete Strömungsführung an der Membranoberfläche oder turbulente Durchmischung der zu filtrierenden Lösung gesorgt wird.
- bei einem hydrostatischen Druck filtriert wird, der so hoch ist, daß sich gerade noch keine Deckschicht ausbildet.
- die Konzentrationen und Viskositäten der Rohlösungen möglichst gering gehalten werden.

Um makromolekulare Lösungen mit niedrigen Viskositäten zu erhalten, sollten die Molekulargewichte der eingesetzten Trägerpolymere möglichst klein sein. Dadurch können auch Löslichkeitsprobleme umgangen werden, da Polymere mit niederen Molekulargewichten im allgemeinen besser löslich sind als Polymere mit sehr hohen Molekulargewichten.

Am Beispiel der verwendeten Polyamidmembranen wurde gezeigt, daß die Reinigungszeiten unter Umständen drastisch verkürzt werden können, wenn die Membranen durch geeignete Wahl der Herstellungsbedingungen in ihren Trenn- und Filtrationseigenschaften auf die zu diafiltrierenden Polymerlösungen abgestimmt werden.

Das für den Einsatz in einem automatischen Synthesegerät geeignetste Filtrationssystem ist die gerührte Zelle. In einer solchen Zelle ist eine ausreichende Kontrolle der Konzentrationspolarisation mit technisch einfachen Mitteln möglich; außerdem kann sie mit geringen Aufwand automatisiert und leicht zum Reaktionsgefäß eines Eintopfsystems ausgebaut werden.

Nach längeren Filtrationszeiten sanken die Durchflußraten infolge von Ablagerungen auf der Membranoberfläche zum Teil erheblich ab. Inwieweit diesem Effekt durch Einführung bestimmter Wasch- und Reinigungszyklen oder mit Hilfe einer Vorfiltration entgegengewirkt werden muß, kann erst nach Versuchen in einem ersten Prototypen eines entsprechenden Synthesegerätes entschieden werden.

Die hier beschriebenen Untersuchungen zeigen, daß die Diafiltration die besonderen Anforderungen, die an sie gestellt werden, wenn sie in einem automatischen Synthesegerät eingesetzt werden soll, hinreichend erfüllt. Ein endgültiges Urteil über die Eignung der Diafiltration kann aber erst nach der praktischen Erprobung des Trennverfahrens in einem Synthesegerät gefällt werden.

Das aus Poly(styrol) mit einem mittleren Molekulargewicht von 2 000 000 hergestellte Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) (Bromgehalt = 12,8 %), war in Dioxan unlöslich, löste sich aber in einem Dioxan / Methanol-Gemisch, in Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Während das polymere Wittig-Reagenz in Dioxan (heterogenes System) mit Acetophenon zu 2-Phenyl-2-hexen umgesetzt werden konnte, wurde bei derselben Reaktion in einem Dioxan / Methanol-Gemisch (homogene Reaktionsführung) kein 2-Phenyl-2-hexen gebildet.

Mit zunehmenden Molekulargewichten und steigenden Bromgehalten werden die in dieser Arbeit verwendeten polymeren Wittig-Reagenzien in Dioxan und Tetrahydrofuran unlöslich, können aber noch in Dioxan / Me-

thanol-Gemischen sowie in Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid gelöst werden. Da in Dioxan / Methanol-Gemischen keine polymeranalogen Wittig-Reaktionen durchgeführt werden konnten (vgl.auch Kap. 5.4) und die eingesetzten Membranen in Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid nicht beständig sind, sind die in dieser Arbeit durchgeführten Wittig-Reaktionen am löslichen Poly(styrol)-träger als Modellreaktionen zur weiteren Entwicklung eines automatischen Synthesegerätes mit einer Diafiltrationseinheit, in der die hier erprobten Polyamidmembranen eingesetzt werden, ungeeignet.

7. Konstruktion eines Synthesegerätes mit Diafiltrationseinheit

Die im 6. Kapitel beschriebenen Untersuchungen haben gezeigt, daß die Diafiltration die besonderen Anforderungen, die an ein Trennverfahren gestellt werden, wenn es in einem automatischen Synthesegerät eingesetzt werden soll, prinzipiell erfüllt.

Zur weiteren Prüfung der Trennmethode sollte nun ein erster Prototyp eines Synthesegerätes mit einer Diafiltrationseinheit konstruiert werden. Als Ausgangssystem diente dabei das Zweitopf-Synthesegerät, dessen Aufarbeitungsgefäß durch eine Ultrafiltrationszelle ersetzt werden sollte.

7.1 Der Reaktor

Das Reaktionsgefäß des Zweitopf-Synthesegerätes hat die Nachteile, daß es nicht thermostatisierbar ist und daß der Bodenablaßstutzen ein großes Totvolumen besitzt. Aus diesen Gründen sollte ein Doppelmantelplanschliffkolben mit Entleerungsventil (109) als Reaktor in die Apparatur eingebaut werden (vgl. Abb.17, S.86).

In dem Reaktionsgefäß wurden einige polymeranaloge Umsetzungen mit reinem Poly(styrol) in verschiedenen Lösungsmitteln simuliert. Dabei stellte sich heraus, daß Glykol als Heizflüssigkeit für den Dauerbetrieb ungeeignet ist, da es nach längerem Gebrauch so stark

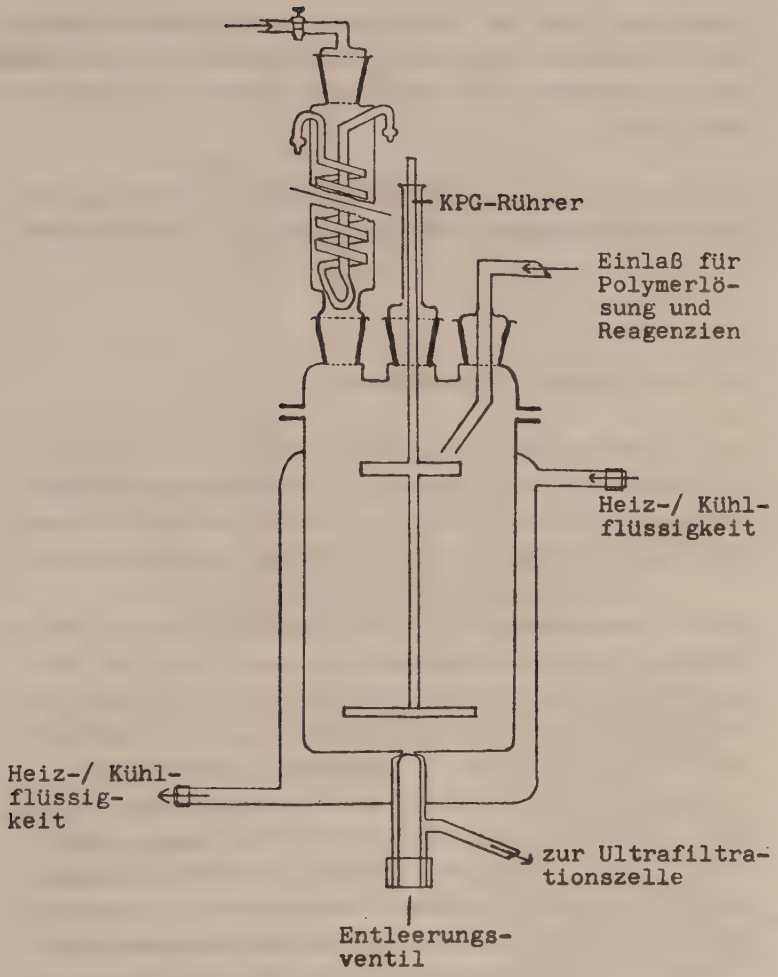


Abb.17: Reaktor des Synthesegerätes mit Diafiltrationseinheit

eingetrübt, daß der Kolbeninhalt nicht mehr beobachtet werden kann. Diese Schwierigkeiten sind wahrscheinlich zu umgehen, wenn das Glykol durch Siliconöl ersetzt wird.

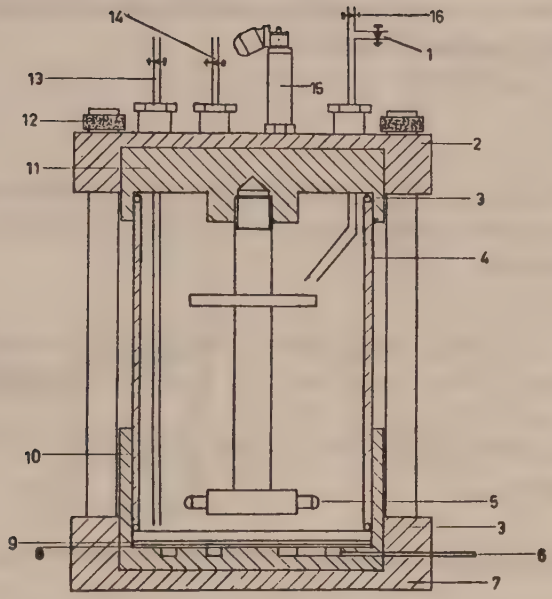
Ansonsten verliefen die Vorversuche zur Prüfung der Funktionstüchtigkeit des Reaktors zufriedenstellend.

7.2 Die Ultrafiltrationszelle

Die in der Apparatur zur Durchführung der Diafiltrationsversuche (vgl. Kap.6.2) verwendete Ultrafiltrationszelle wurde für den Einsatz in dem Synthesegerät wie in Abb. 18 (S.88) gezeigt umkonstruiert.

Um die Kapazität und Filtrationsgeschwindigkeiten zu erhöhen, wurde die Membranfläche auf 169,6 cm^2 erweitert. Zur Beschickung der Zelle mit Rohlösung aus dem Reaktor müssen Belüftungsventil 14 und Hahn 16 geöffnet werden. Hahn 1 und Hahn 13 bleiben geschlossen. Nach Schließen der Ventile 16 und 14 wird Hahn 1 geöffnet; nun kann die Polymerlösung diafiltriert oder - nach Unterbrechung der Waschlösungszufuhr - eingeengt werden. Schließlich wird Hahn 13 geöffnet und die gereinigte und auf das gewünschte Volumen aufkonzentrierte makromolekulare Lösung mit Hilfe eines leichten Stickstoffüberdrucks in das Reaktionsgefäß zurückgepumpt.

Wenn sich diese Ultrafiltrationszelle im Dauerbetrieb bewährt und Membranen zur Verfügung stehen, die den während der Umsetzungen auftretenden ther-



1 Einlaß für die Waschlösung und den Stickstoffüberdruck
2 abnehmbarer Deckel (V2A)
3 Teflondichtring
4 Glaszylinder
5 Magnetkern
6 Auslaß
7 Bodenplatte (V2A)
8 Membranträger
9 Membrane
10 Tefloneinsatz 1°
11 Tefloneinsatz
12 Kippmutter
13 Entleerungsventil
14 Belüftungsventil
15 Überdruckventil
16 Einlaß für die Polymerlösung aus dem Reaktor

Abb.18: Ultrafiltrationszelle für das Synthesegerät mit Diafiltrationseinheit

mischen und chemischen Belastungen gewachsen sind, dann kann sie zum Reaktionsgefäß eines Eintopfsystems ausgebaut werden.

7.3 Vorschlag zur Konstruktion eines halbautomatischen Synthesegerätes mit Diafiltrationseinheit

Abb. 19 (S.90f.) zeigt das Fließbild eines halbautomatischen Synthesegerätes mit Diafiltrationseinheit.

Ein Synthesezyklus wird in der Apparatur wie folgt gesteuert:

a) Durchführung der polymeranalogen Umsetzung

Zunächst sind alle Systeme geschlossen, dann werden der Reihe nach folgende Steuerbefehle erteilt:

Ventil 1 auf:	Es setzt die Reagenzien- und Lösungsmittelbehälter unter Stickstoffdruck.
Rührmotor 17 an Ventil 2,3 bzw.4 auf Ventil 9 auf:	Die notwendigen Reagenzien werden in die Polymerlösung gepumpt.
	Wenn die Reagenzienzugabe abgeschlossen ist:
Ventile 2,3 bzw.4 zu Thermostatisierung 20 und bei Bedarf Rückflußkühler 18 an:	Das Reaktionsgemisch wird auf die erforderliche Temperatur und die Umsetzung in Gang gebracht.

Nach Beendigung der Reaktion muß die Polymerlösung zur Reinigung und gegebenenfalls zur Aufkonzen-

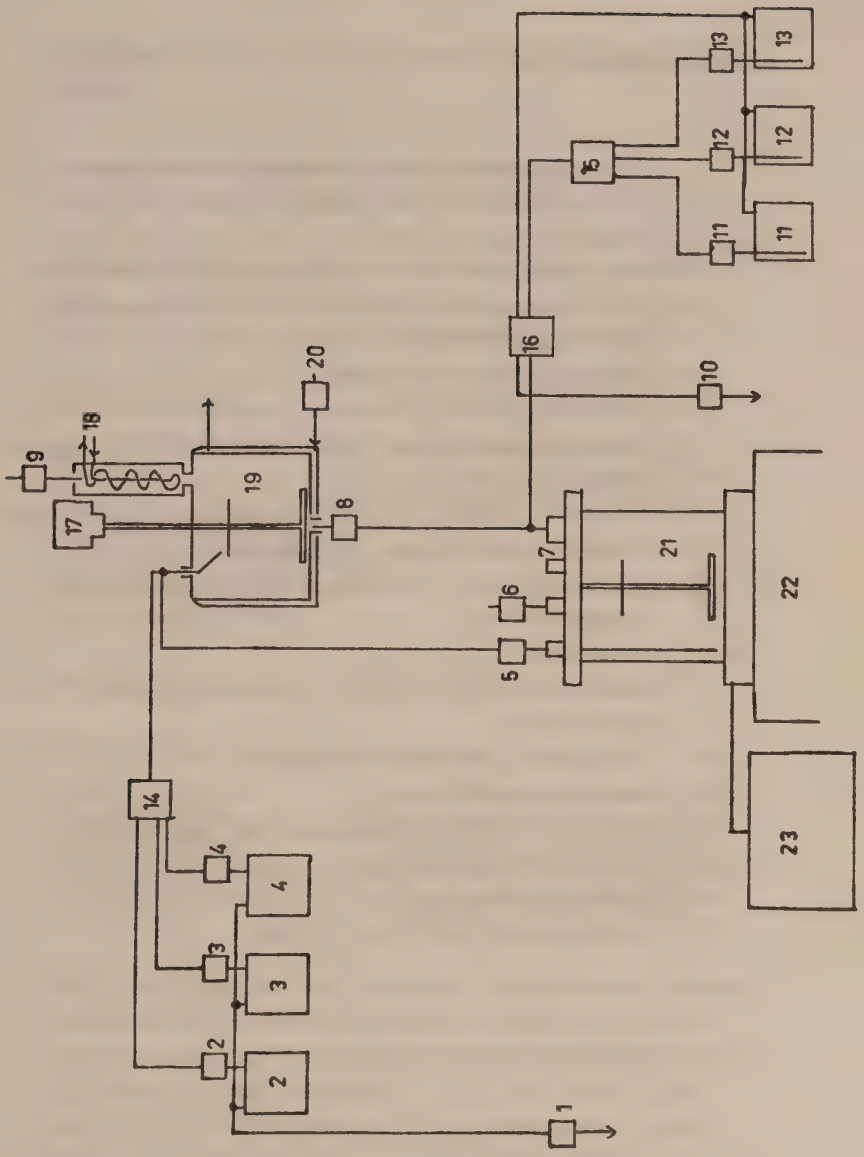


Abb.19: Fließbild des halbautomatischen Synthesegerätes mit Diafiltrationseinheit

Zu Abbildung 19:

1	Stickstoffventil für Reagenzienbehälter
2 - 4	Vorratsbehälter und Magnetventile für Reagenzien
5	Entleerungsventil für Ultrafiltrationszelle
6	Belüftungsventil für Ultrafiltrationszelle
7	Sicherheitsventil
8	Entleerungsventil Reaktor
9	Belüftungsventil Reaktor, das für Reaktionen unter Stickstoff an ein Stickstoffbrett angeschlossen ist
10	Stickstoffventil für Waschlösungsmittelvorratsbehälter und Ultrafiltrationszelle
11-13	Vorratsbehälter und Magnetventile für Waschlösungsmittel
14,15	Verteiler
16	Selektor Diafiltration / Konzentrierung
17	Rührmotor
18	Kühlwasser für Rückflußkühler
19	Reaktionsgefäß
20	Heiz- bzw. Kühlflüssigkeit für Reaktor
21	Ultrafiltrationszelle
22	Magnetrührermotor
23	Auffanggefäß für das Filtrat

trierung in die Ultrafiltrationszelle befördert werden.

b) Beschicken der Ultrafiltrationszelle

Ventil 6 auf Ventil 8 auf:	Die Polymerlösung fließt in die Ultrafiltrationszelle.
Ventil 8 zu Ventile 2,3 bzw.4 auf:	Der Reaktor wird mit Lösungsmittel gespült.
Ventil 2,3 bzw.4 zu Ventil 8 auf:	Die Spüllösung fließt in die Ultrafiltrationszelle. Dieser Spülvorgang kann je nach Bedarf ein- oder mehrmals wiederholt werden.
Ventile 1,8 und 9 zu Rührmotor 17, Rückflußkühler 18 und Thermostatisierung 20 aus.	

c) Diafiltration

Ventil 6 zu

Ventil 10 auf Selektor 16 auf Diafiltration Ventile 11,12 oder 13 auf, Magnetrührer 22 an:	Waschlösungsmittelvorratsbehälter und Ultrafiltrationszelle werden unter Stickstoffdruck gesetzt und die Polymerlösung kontinuierlich diafiltriert.

Wenn ein Lösungsmittelwechsel durchgeführt werden soll,muß die Konzentration des gewünschten Lösungsmittels in der Waschlösung durch entsprechende Steuerung der Ventile 11 - 13 so lange sukzessive erhöht werden, bis das Ausgangslösungsmittel vollständig durch das neue ersetzt ist. Mit dem neuen Lösungsmittel ist dann noch so lange zu diafiltrieren, bis das Ausgangslösungsmittel

vollständig aus der Polymerlösung entfernt ist.

d) Konzentrierung

Selektor 16 auf Konzentrierung Ventile 11,12 und 13 zu:	Die Polymerlösung wird auf das für den nächsten Syntheseschritt notwendige Volumen aufkonzentriert.

e) Zurückpumpen der gereinigten Polymerlösung in den Reaktor

Ventil 9 auf Ventil 5 auf:	Die gereinigte Polymerlösung wird in den Reaktor zurückgepumpt.

f) Spülen der Ultrafiltrationszelle

Ventil 5 zu
Selektor 16 auf Diafiltration, Ventil 11, 12 oder 13 auf.

Ventil 6 auf:	Die Zelle wird mit Lösungsmittel gespült.
Ventil 6 zu Selektor 16 auf Konzentrierung Ventil 5 auf:	Die Spüllösung wird in den Reaktor gepumpt. Dieser Spülvorgang kann je nach Bedarf ein- oder mehrmals wiederholt werden.

Nachdem die Ventile 10,11,12,13 und 5 wieder geschlossen und der Rührmotor 22 abgestellt worden ist, wird im Reaktionsgefäß die nächste Umsetzung durchgeführt.

8. Experimenteller Teil

8.1 Einzelteile und Geräte der Syntheseapparaturen

Rotationsverdampfermotor Büchi Rotavapor R
Kältekleinthermostat Lauda K 2R Electronic
Teflonmagnetventile von der Firma Herion 09 33 003 2508
Vitonsimmerringe 22 x 36 x 8
1000 ml Reaktionsgefäß LF 100 mit Temperiermantel und Entleerungsventil von der Firma Normschliff Gerätebau

Alle anderen mechanischen und elektrischen Teile wurden in der Feinmechanikerwerkstatt des Chemischen Instituts angefertigt.*

Die Glasbläserarbeiten wurden in der Glasbläserei des Chemischen Instituts und von Herrn Roy durchgeführt.

Der Aufbau der verschiedenen Syntheseapparaturen ist in den Kap. 1.3.1; 4.4; 5. - 5.2.3; und 7. - 7.3 beschrieben.

8.2 Sonstige Geräte

Gaschromatographie: Carlo Erba Fractovap 2101 und 2150

---

* Herrn Faßnacht und Herrn Kannwischer danke ich herzlich für ihre verständnisvolle Zusammenarbeit und die gewissenhafte Durchführung der Arbeiten.

Integrator:	Spectra Physics System 1
GC / MS:	Varian MAT 112 S
IR-Spektroskopie:	Perkin-Elmer Infracord
Massenspektroskopie:	Varian MAT 711
NMR-Spektroskopie:	Bruker HFX 90, Bruker WH 90

Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Tottoli Typ SMP 20 der Firma Büchi

UV-Lampe UVIS von Desega für 254 / 366 nm und Tageslichtvisualisation

Die Einzelteile für die Diafiltrationsapparatur wurden von der Feinmechanikerwerkstatt des Chemischen Instituts hergestellt.

8.3 Chemikalien

Für die Synthesen wurden nur gereinigte Lösungsmittel verwendet.

Nitrobenzol wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Dioxan und THF wurden durch Chromatographie an basischem Aluminiumoxid vorgereinigt und dann ebenso wie Benzol und Diethylether über Na-Dispersion in Paraffin und bei Bedarf unter Stickstoff destilliert.

Methanol wurde mit Magnesium getrocknet und dann destilliert.

Eine 60 %ige NaH-Dispersion in Paraffin, n-Butyl- und n-Hexylbromid stammten von der Firma Fluka.

Chlordiphenylphosphan wurde von der Firma Fluka bezogen und im Hochvakuum destilliert.

DC-Platten mit und ohne Fluoreszenzindikator wurden bei der Firma Merck gekauft.

Herr W. Schumann stellte mir dankenswerterweise eine 16,5 %ige Lösung von Nomex^{R} in DMSO zur Verfügung.

Die linearen Poly(styrole) mit den mittleren Molekulargewichten von 50 000 und 200 000 stammten von der BASF AG und das Poly(styrol) mit einem mittleren Molekulargewicht von 2 000 000 wurde mir freundlicherweise von Herrn M. Kutubuddin überlassen. Die Polymere wurden vor der Verwendung dreimal aus THF mit Methanol umgefällt und im Hochvakuum getrocknet.

Der als Schutzgas verwendete Stickstoff (99,999 %; Messer-Griesheim) wurde bei der Durchführung der Wittig-Reaktionen zur Entfernung letzter Sauerstoff- und Wasserspuren über eine Oxisorb^{R} - Säule geleitet.

8.4 Darstellung der polymeren Wittig-Reagenzien

8.4.1 Jodierung von Poly(styrol) (73)

10,4 g lineares Poly(styrol) ($\overline{MG}$ siehe Tab.4) werden in 300 ml Nitrobenzol gelöst. Zu der Lösung gibt man 10,2 g J_2, 3,8 g HJO_3, 10 ml CCl_4 (zum Herunterspülen des während der Reaktion aus der Mischung absublimierenden Jods) und 20 ml verdünnter H_2SO_4 (aus gleichen Volumina H_2O und konz. H_2SO_4). Das Reaktionsgemisch wird 3 - 5 Stunden (vgl. Tab.4) bei 90° C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der ganze Ansatz in ca. 2 l CH_3OH, das zur Entfernung von überschüssigem Jod etwas $NaHSO_3$ enthält, unter

lebhaften Rühren eingetropft. Bei höhermolekularem Poly(styrol) empfiehlt es sich, die Nitrobenzollösung vor dem Fällen mit etwas Benzol zu vermischen, damit das jodierte Poly(styrol) möglichst feinflockig ausfällt. Dann wird das Polymer noch zweimal aus benzolischer Lösung mit Methanol umgefällt und im Hochvakuum getrocknet.

Zu den Versuchen, Poly(p-jodstyrol) in den Synthesegeräten bzw. durch Diafiltration zu reinigen vgl. die Kapitel 4.3; 5.3.3; 6.2.1.1; 6.2.3.1; 8.7.2.

Jodgehalte*, Beladungen und Ausbeuten sind in Tab.4 (S.98) zusammengestellt.

Die IR-Spektren stimmten mit den in der Literatur (73) veröffentlichten überein.

8.4.2 Poly(p-vinyltriphenylphosphan) (74,70,55)

8.4.2.1 Benzolische n- Butyllithiumlösung (77)

In einen gut getrockneten und mit Stickstoff gefüllten 500 ml Dreihalskoben mit Rührer und Stickstoffleitung werden zu 250 ml absoluten Benzol etwa 2,5 g (0,36 Grammatom) fein geschnitzeltes Lithium und 23,2 g

---

* Alle Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor des chemischen Zentralinstituts durchgeführt. Ich danke Herrn Wurmstich für die Durchführung der Analysen.

Mittleres Molekular-gewicht	Reaktions-zeit (h)	Jodgehalt (Gew.%)	Beladung (%)	Ausbeute (g)
50 000	3	17,63	17,5	11,9
50 000	3	23,04	24,5	12,3
50 000	4	31,16	36,9	14,1
200 000	4,5	34,46	42,9	15,0
2 000 000	3	18,41	18,5	12,5
2 000 000	4	25,87	28,5	13,5
2 000 000	5	43,01	61,3	18,0

Tab.4: Darstellung von Poly(p-jodstyrol)

(0,2505 Mol) frisch destilliertes n-Butylchlorid unter Stickstoff eingebracht. Dann wird ein Rückflußkühler aufgesetzt und die Reaktion durch Rühren und langsames Erwärmen auf etwa 80° C in Gang gebracht. Man erhitzt noch weitere 4 h unter Rückfluß und läßt dann absitzen. Die so erhaltene n-Butyllithium-Lösung ist ungefähr 1-molar. Zur genauen Gehaltsbestimmung entnimmt man unter einem Stickstoffstrom 2 ml dieser Lösung, gibt sie in 20 ml reines Methanol und titriert mit 0,1 n HCl gegen Methylrot als Indikator.

8.4.2.2 Umsetzung von Poly(p-jodstyrol) zu Poly-(p-vinyltriphenylphosphan)

Zu 240 ml einer Lösung von n-Butyllithium (0,5 Mol / l) in Benzol werden innerhalb von 3 h unter Stickstoff bei Raumtemperatur 5 g Poly(p-jodstyrol) ($\overline{MG}$ und Jodgehalt siehe Tab.4, S.98) in absolutem Benzol unter starkem Rühren zugetropft; dabei fällt ein weißer Niederschlag aus. Nach Kühlen der Reaktionsmischung mit Eis werden anschließend 60 ml Chlordiphenylphosphan in 60 ml absolutem Benzol tropfenweise innerhalb einer Stunde zugegeben. Danach wird noch 3 h auf 50° C erhitzt, der Ansatz am Rotationsverdampfer auf ca. 50 ml eingeengt und das Polymer durch Eingießen in Methanol ausgefällt.

Zu Reinigung wird das Poly(p-vinyltriphenylphosphan) so oft (zweimal) aus Benzol in Methanol umgefällt, bis dünnschichtchromatographisch (Laufmittel: Aceton, Methanol und Benzol / Acetongemisch (1:2); Auswertung im UV bei 254 nm) keine niedermolekularen Überschüsse mehr erkennbar sind und dann im Hochvakuum getrocknet.

Wenn beim Umfällen ein Teil des Polymers kolloidal suspendiert bleibt, kann manchmal durch Aufkonzentrierung der Polymerlösung und Zugabe von Elektrolyten zum Fällungsmittel (75,77) eine Zusammenballung des Niederschlages erreicht werden.

Die Versuche, das Produkt in den Synthesegeräten bzw. durch Diafiltration zu reinigen, sind in den Kapiteln 4.3; 5.3.3; 6.2.1.1; 6.2.2.1; 6.2.3.1; 8.7.2 beschrieben.

Ausbeute: Je nach Ansatz und Reinigungsverfahren 50 - 99 %

Jod-Gehalt: 0,0 %

Die IR-Spektren stimmen mit denen der Literatur (70) überein.

Die in $CDCl_3$ bzw. CCl_4 mit H_3PO_4 als externer Standard aufgenommenen ^{31}P-PFT-NMR Spektren zeigen im Bereich von - 6,4 ppm bis - 6,5 ppm ein Signal, das der Phosphangruppe zuzuordnen ist.

8.4.3 Darstellung von Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) und Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) (55)

5 g Poly(p-vinyltriphenylphosphan) werden in 500 ml trockenem Toluol gelöst, mit einem dreifachen Überschuß des Bromalkans versetzt und 1 - 3 Tage am Rückfluß gekocht. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in THF oder Dioxan gelöst. Das Polymer wird durch Eingießen in Petroether ausgefällt und nach zweimaliger Umfällung in Hochvakuum getrocknet.

Wenn das Polymer in THF oder Dioxan unlöslich ist, kann es aus einem THF / CH_3OH - bzw. Dioxan / CH_3OH - Gemisch, DMF oder CH_2Cl_2 mit absolutem Diethylether gefällt werden.

Die Versuche, die polymeren Wittig-Reagenzien in den

Synthesegeräten bzw. durch Diafiltration zu reinigen, sind in den Kapiteln 4.3; 5.3.3; 6.2.1.1; 6.2.2.1; 6.2.3.1; 8.7.2 beschrieben.

Ausbeute: Je nach Ansatz und Reinigungsverfahren 30 - 98 %

Bromgehalt: Je nach Ansatz 3,1 - 12,8 %

Die in $CDCl_3$ bzw. $CDCl_3$ / CD_3OD - Gemischen mit H_3PO_4 als externem Standard aufgenommenen ^{31}P-PFT-NMR-Spektren zeigen im Bereich von 23,0 ppm bis 23,4 ppm ein Signal, daß der Phosphoniumbromidgruppe zuzuordnen ist.

8.5 Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen aus Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 50 000 (55)

0,8 g Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) mit einem Bromgehalt von 4,3 % (0,43 mMol funktionelle Gruppen) werden in 40 ml absolutem Dioxan unter Stickstoff gelöst. Dann werden 0,86 ml einer 0,5 molaren benzolischen Lösung von n-Butyllithium als Base zugesetzt. Eine tief gelborange Färbung zeigt die Ylidbildung an. Nach 1/2 stündigem Rühren bei Raumtemperatur gibt man 0,025 ml (0,215 mMol) frisch destilliertes Acetophenon zu. Anschließend wird 5 h am Rückfluß gekocht und das Olefin durch GC / MS Untersuchung des Reaktionsgemisches nachgewiesen (vgl. Kap. 4.5). Das Poly(p-vinyltriphenyl-phosphanoxid) wird durch Eingießen des Ansatzes in

Methanol ausgefällt.

8.6 Versuch zur Darstellung von 2-Phenyl-2-octen aus Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) ($\overline{MG}$ = 50 000) und Acetophenon

0,6 g Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) mit einem Bromgehalt von 5,5 % (0,41 mMol funktionelle Gruppen) werden in 30 ml eines Gemisches aus absolutem Dioxan und absolutem Methanol (ca. 3 : 1) unter Stickstoff gelöst. Dann werden 0,82 ml einer 0,5 molaren benzolischen Lösung von n- Butyllithium als Base zugesetzt. Dabei verfärbt sich die Polymerlösung kaum. Auch nach halbstündigem Rühren und anschließendem Rückflußkochen ist keine Färbung zu beobachten. Schließlich werden 0,024 ml (o,2o5 mMol) frisch destilliertes Acetophenon,dem Heptadecan als Standard zugemischt ist, in die Reaktionslösung gespritzt. Bei der gaschromatographischen Verfolgung des Reaktionsverlaufs wird keine Abnahme des Acetophenonpeaks beobachtet. Anschließend werden nochmals 0,41 ml einer 0,5 molaren benzolischen Lösung von n-Butyllithium zugegeben und noch 5 h am Rückfluß erhitzt.

Die GC / MC Untersuchung des Reaktionsgemisches zeigt, daß sich kein 2-Phenyl-2-octen gebildet hat. In Abb.20 (S.103) ist das ^{31}P-PFT-NMR Spektrum des umgesetzten Polymers abgebildet (vgl.Kap. 5.4).

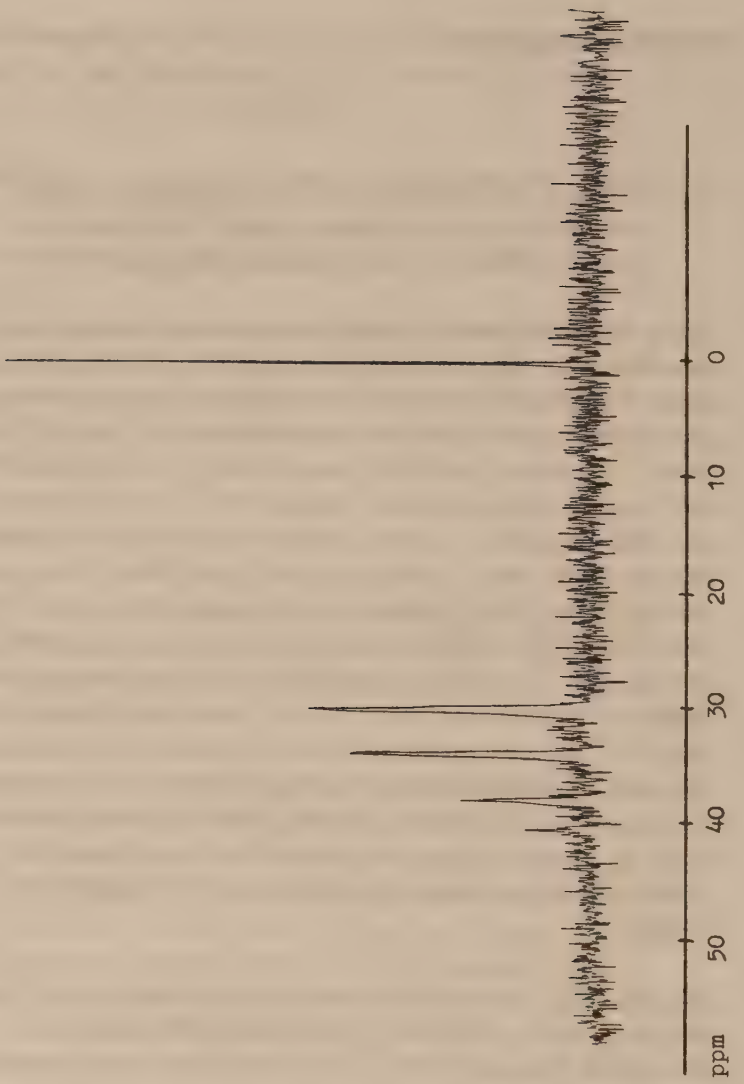


Abb.20: In $CDCl_3$ aufgenommenes ^{31}P-PFT-NMR Spektrum des nach der in 8.6 beschriebenen Umsetzung abgetrennten und gereinigten Polymers (vgl. auch Kap. 5.4)

8.7 Diafiltrationsversuche

8.7.1 Herstellung der Ultrafiltrationsmembranen *

Eine Lösung von Nomex^{R} in DMSO (Konzentration siehe Tabelle 5,S.105) wird mit Hilfe eines Ziehstabes auf einer Glasplatte (20 cm x 20 cm) zu einem 0,1 - 0,4 mm dicken Film ausgezogen. Dann wird die Glasplatte schnell in ein Wasserbad (Temp. siehe Tab.5) getaucht; dabei fällt die Membran aus und löst sich nach einiger Zeit von der Platte ab.

Zur Umkonditionierung auf Methanol wird die Membran jeweils für einige Stunden in einem Wasser / Methanol-Gemisch gelagert, dessen Methanol Gehalt schrittweise (25 % / Schritt) erhöht wird, bis das Wasser vollständig durch Methanol ersetzt ist. Bei diesen Arbeitsgängen ist darauf zu achten, daß die Membran stets von Flüssigkeit bedeckt ist und nicht austrocknen kann.

Wenn die Membran in einem Trocknungsschritt noch verdichtet werden soll, wird das Methanolbad mit ca. 20 % Glycerin versetzt und die Membran noch einige Zeit in dieser Lösung belassen. Anschließend kann die mit Glycerin stabilisierte Membran getrocknet werden.

Die Umkonditionierung auf andere Lösungsmittel erfolgen analog zu der Umstimmung von Wasser auf Methanol (vgl. auch Kap.6.2.1.1).

* Herrn Diplomchemiker W. Schumann danke ich für wertvolle Hinweise zur Membranherstellung.

Membran	Konzentration der Nomex^{R}-Lösung	Temperatur des Wasserbades (^{o}C)	Nachbehandlung	Filtrationsgeschwindigkeit (ml/h) (Lösungsmittel) p = 1 bar Membranfläche: 33,30 cm^{2}
M_1	16,5	8-11	4h bei 80^{o}C getrocknet	80 (Benzol)
M_2	16,5	8-11	4h bei 80^{o}C getrocknet	52 (Nitrobenzol)
M_3	16,5	RT	4h bei 80^{o}C getrocknet	6 (Nitrobenzol)
M_4	16,5	RT	Bei RT getrocknet	17 (Nitrobenzol)
M_5	16,5	8-11	Bei RT getrocknet	92 (Benzol)
M_6	16,5	8-11	-	133 - 171 (Benzol)
M_7	12,4	8-11	-	266 - 288 (Benzol)
M_8	8,25	8-11	-	467 (Benzol)

Tab.5: Herstellungsbedingungen und Flüsse der Membranen

8.7.2 Filtrationsversuche

Die Apparatur zur Durchführung der Diafiltrationsversuche ist in Kap. 6.2 beschrieben.

In Tab.6 (S.107) sind die Ergebnisse der Diafiltrationsversuche zusammengefaßt.

8.8 Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen in einer konventionellen Wittig-Reaktion

8.8.1 n-Butyltriphenylphosphoniumbromid (112)

52,4 g Triphenylphosphan (0,2 Mol) und 27,4 g n-Butylbromid (0,2 Mol) werden in einen Rundkolben gegeben und das Gemisch mit so viel Toluol übergossen, daß nach Erwärmen gerade alles gelöst ist. Dann wird 24 h unter Rückfluß gekocht. Das ausgefallene Phosphoniumbromid wird mit Benzol gewaschen (4 x 100 ml). Anschließend wird das Salz im Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet und staubfein gemahlen.

Ausbeute: 59,1 g ≙ 74 % der Theorie

Smp.: 241 - 243 °C (Lit.[112] 241 - 243 °C)

8.8.2 2-Phenyl-2-hexen

3 g einer 60 %igen NaH Dispersion in Paraffin (0,075 Mol NaH) werden in einen 1 l Dreihalskolben mit

Tab.6: Ergebnisse der Diafiltrationsversuche

ultrafiltriertes Polymer	Lösungsmittel	Polymerlösungskonzentration (%)	Membran	Filtrationsdruck (bar)	Rückhaltevermögen (%)	Filtrationsgeschwindigkeit (ml / h); Membranfläche : 33,3 cm^2
PS_{2M}	$CHCl_3$	0,5	M_1	1	99,4	80
	Benzol	0,5	M_1	1	99,2	40
	Nitrobenzol	1,4 - 3,5	M_2	0,5 - 2	99,4 - 99,8	6 - 25
PS_{2M}- J	Benzol	0,5 - 3	M_2,M_6	0,5 - 1	99,8 - 99,2	38 - 87
PS_{2M}- $P\varphi_2$	Benzol Toluol	0,5 - 2,8	M_5,M_7	1	99,8 - 98,8	14 - 50
PS_{2M}- $P\varphi_2$- $(CH_2)_3CH_3Br$	Dioxan / CH_3OH 2 : 1	0,5 - 1,6	M_6,M_7	1 - 2	99,2 - 98,8	11 - 39
PS_{2M}- $P\varphi_2$- $(CH_2)_5CH_3Br$	THF / CH_3OH 4 : 1	0,5 - 1	M_6,M_7	1 - 2	99,6 - 99,4	8 - 24
PS_{2M}- $P\varphi_2$= O	Benzol	0,1 - 0,2	M_7	0,5 - 1	99,8 - 99,6	12 - 78
PS_{50}	Benzol	2 - 10	M_8	1	98,0 - 96,0	-
	Benzol	2 - 10	M_7	1	99,0	46 - 78

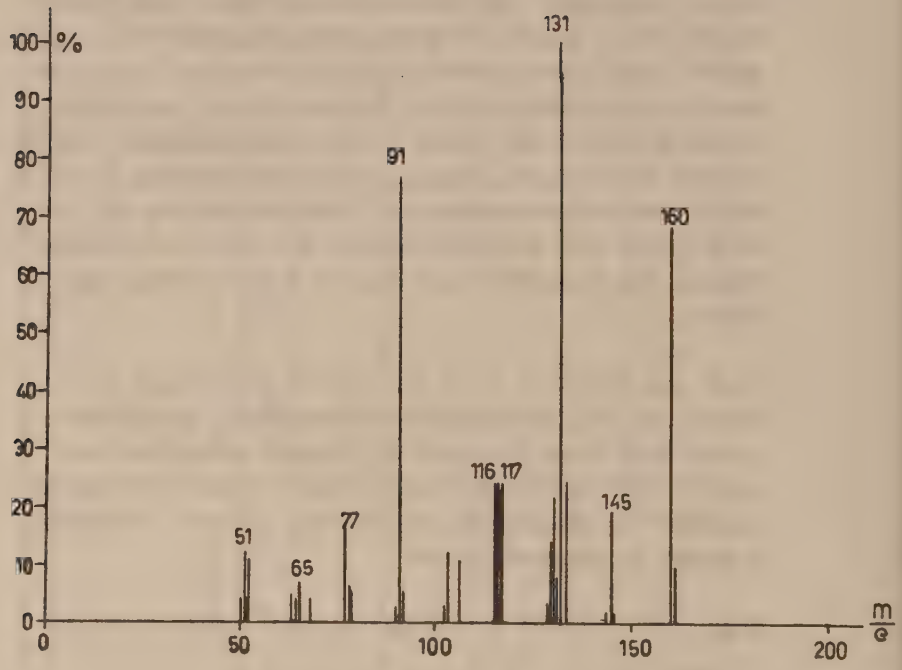
Stickstoffleitung, Rückflußkühler und Magnetrührer unter Stickstoff mit n-Hexen digeriert. Dann werden unter Stickstoff 300 ml absolutes Dioxan und 29,9 g (0,075 Mol) n-Butyltriphenylphosphoniumbromid zugegeben. Beim anschließenden Rückflußkochen löst sich das Phosphoniumsalz unter Bildung einer tief gelborangen Lösung auf. Nach 1 - 2 Stunden werden 4,4 ml (0,038 Mol) frisch destilliertes Acetophenon in 30 ml absolutem Dioxan zugesetzt. Eine Aufhellung der Lösung zeigt den Reaktionsbeginn an. Zur Vervollständigung des Umsatzes wird noch 5 h am Rückfluß gekocht.

Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die Etherphase wird noch mehrmals mit Wasser gewaschen und schließlich mit Na_2SO_4 getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel abgezogen und aus dem Extrakt 2-Phenyl-2-hexen herausdestilliert.

Sdp.: 62 - 63° C / 0,7 mm (Lit.[113] 223 - 226° C)

Ausbeute: 5,8 g ≙ 95 % der Theorie

^{1}H-NMR Spektrum ($CDCl_3$ δ-Werte in ppm):
1,01 - 1,30 (m,3H,CH_3); 1,50 - 1,86 (m,2H,CH_2);
2,11 - 2,48 (m,5H,CH_3-C=C-CH_2-); 5,66 - 5,82 (t,1H, -C=CH cis); 5,97 - 6,13 (t,1H,-C=C-CH trans);
7,38 - 7,67 (m,5H,Aryl) (55,110,111).



Zuordnung (55):	m / e	Bruchstück
	160	M^+
	145	$M-CH_3$
	131	$M-C_2H_5$
	117	$M-C_3H_7$
	116	$M-(CH_3 + C_2H_5)$
	91	C_7H_7
	77	C_6H_5

Abb.21: Massenspektrum von 2-Phenyl-2-hexen

8.9 Versuche zur Darstellung von 2-Phenyl-2-hexen aus Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) mit einem mittleren Molekulargewicht von 2 000 000

8.9.1 In Dioxan mit n-Butyllithium als Base

0,5 g getrocknetes und fein gepulvertes Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) mit einem Bromgehalt von 12,8 % (0,8 mMol funktionelle Gruppen) werden in 25 ml absolutem Dioxan unter Stickstoff suspendiert. Dann werden 1,6 ml einer 0,5 molaren benzolischen Lösung von n-Butyllithium als Base zugesetzt. Eine tief gelborange Färbung zeigt die Ylidbildung an. Nach 1/2 stündigem Rühren bei Raumtemperatur gibt man 0,047 ml (0,4 mMol) frisch destilliertes Acetophenon, dem Heptadecan als Standard beigemischt ist, zu. Anschließend wird 5 h am Rückfluß gekocht und 2-Phenyl-2-hexen durch gaschromatographischen Vergleich mit authentischem Olefin (vgl. Kap. 8.8.2) und GC/MS Untersuchung des Reaktionsgemisches nachgewiesen.

Ausbeute: 90,8 % (bezogen auf umgesetzte Carbonylkomponente; gaschromatographisch bestimmt.)

8.9.2 In einem Dioxan / Methanol-Gemisch mit n-Butyllithium als Base

0,5 g getrocknetes und fein gepulvertes Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) mit einem

Bromgehalt von 12,8 % (0,8 mMol funktionelle Gruppen) werden in 15 ml absolutem Dioxan unter Stickstoff suspendiert. Dann wird so viel absolutes Methanol (ca. 11 ml) dazugegeben, bis sich das Polymer gerade löst. Anschließend werden 1,6 ml einer 0,5 molaren benzolischen Lösung von n-Butyllithium als Base zugegeben. Die Polymerlösung bleibt farblos. Auch nach halbstündigem Rühren bei Raumtemperatur und anschließendem Rückflußkochen ist keine Färbung zu beobachten. Dann werden 0,047 ml (0,4 mMol) frisch destilliertes Acetophenon, dem Heptadecan als Standard beigemischt ist, in die Polymerlösung gespritzt und noch 5 h am Rückfluß erhitzt.

Bei der gaschromatographischen Analyse der Reaktionslösung kann kein 2-Phenyl-2-hexen nachgewiesen werden. Schließlich werden nochmals 1,6 ml einer 0,5 molaren benzolischen Lösung von n-Butyllithium zugegeben und noch weiter 5 h am Rückfluß erhitzt.

Die gaschromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches zeigt, daß sich kein 2-Phenyl-2-hexen gebildet hat.

8.9.3 In Dioxan mit Natriumhydrid als Base

32 mg einer 60 %igen NaH Dispersion in Paraffin (0,8 mMol NaH) werden in einem 50 ml Dreihalskolben mit Stickstoffleitung, Rückflußkühler und Magnetrührer unter Stickstoff mit n-Hexen digeriert. Dann werden unter Stickstoff 25 ml absolutes Dioxan und 0,5 g fein gepulvertes Poly(p-vinyltriphenyl-

butyl-phosphoniumbromid) mit einem Bromgehalt von 12,8 % (0,8 mMol funktionelle Gruppen) zugegeben. Die Polymerlösung bleibt farblos. Auch nach halbstündigem Rühren bei Raumtemperatur und anschließendem Rückflußkochen ist keine Färbung zu beobachten. Schließlich werden 0,047 ml (0,4 mMol) frisch destilliertes Acetophenon, dem Heptadecan als Standard beigemischt ist, zugegeben und noch 5 h am Rückfluß erhitzt.

Bei der gaschromatographischen Untersuchung des Reaktionsgemisches wird kein 2-Phenyl-2-hexen gefunden.

9. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Anwendungsmöglichkeiten der Syntheseapparaturen für die Liquid-Phase-Peptidsynthese nach dem Kristallisationsverfahren auch auf andere Synthesen mit löslichen Polymeren zu erweitern und die Geräte dabei bis zur Automation weiterzuentwickeln. Als Modellreaktion diente die Wittig-Reaktion am löslichen Poly(styrol)-träger.

Die beiden für die Liquid-Phase-Peptidsynthese entwickelten Syntheseapparaturen sind Eintopfsysteme, in denen Polymere nur durch Zugabe des Fällungsmittels zur Polymerlösung gefällt werden können.

In den Peptidsynthesegeräten konnten keine Wittig-Reaktionen am löslichen Poly(styrol)-träger durchgeführt werden, weil die im Synthesezyklus vorkommenden Polymere bei Zugabe des Fällungsmittels zur Polymerlösung in ungeeingeter physikalischer Form ausfielen.

Da Poly(oxyethylen) und seine Derivate die bisher einzig bekannten Polymere sind, die unter standardisierten Bedingungen im "Eintopfverfahren" umfällbar sind, können in den Liquid-Phase-Peptidsyntheseapparaturen nur Synthesen mit Poly(oxyethylen) als makromolekularen Träger durchgeführt werden.

In Anbetracht der Tatsache, daß lösliche Polymere in günstigerer Form ausfallen, wenn die etwa 10 %igen Polymerlösungen in einen 4 - 10 fachen Überschuß eines geeigneten Fällungsmittels getropft werden, wur-

de das Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip zu einem Zweitopf System umkonstruiert, in dem Polymere auch durch Eingießen der Polymerlösungen in das Fällungsmittel umgefällt werden können.

Bei den Versuchen, die im Synthesezyklus der Wittig-Reaktion am löslichen Träger vorkommenden Poly(styrol)-derivate in dem Zweitopf-Synthesegerät umzufällen, fielen die Polymere in günstigerer physikalischer Form aus als im Synthesegerät nach dem alternierenden Druckprinzip. Es traten jedoch auch hier Schwierigkeiten beim Filtrieren und Wiederauflösen der Niederschläge auf.

Eine automatische Durchführung der Synthesen ist aber nur möglich, wenn die Umfällungen unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden können und die Polymere dabei immer so ausfallen, daß sie gut abzufiltrieren, leicht zu trocknen und schnell wieder aufzulösen sind.

Alle Bemühungen, dieses Ziel durch Variieren der Molekulargewichte, Lösungs- und Fällungsmittel, Polymerlösungskonzentrationen und anderer Fällungsbedingungen zu erreichen, waren jedoch erfolglos.

Beim Umfällen anderer löslicher Polymere mit Ausnahme von Poly(oxyethylen) treten ähnliche Probleme auf.

In den Liquid-Phase-Peptidsynthesegeräten und im Zweitopf-Synthesegerät erfolgt die Abtrennung der Polymere von niedermolekularen Verbindungen mit

Hilfe der Fällmethode. Da die Umfälloperation nur bei Poly(oxyethylen) und seinen Derivaten standardisierbar ist, sind die Verwendungsmöglichkeiten der Systeme auf Umsetzungen mit diesem Polymer beschränkt.

Um die Anwendungsmöglichkeiten der Systeme auf Synthesen mit anderen makromolekularen Trägern zu erweitern, war es demnach unumgänglich, die Fällung durch eine geeignetere Trennmethode zu ersetzen.

Ein solches Trennverfahren muß besonderen Anforderungen genügen, wenn es in einem automatischen Synthesegerät eingesetzt werden soll. Es wurde gezeigt, daß die Diafiltration diese besonderen Anforderungen prinzipiell erfüllt. Das Verfahren ist unter weitgehend gleichbleibenden Bedingungen auf viele verschiedene Polymere anwendbar, zeichnet sich durch technische Einfachheit aus, ist mit geringem Aufwand automatisierbar und ermöglicht unter bestimmten Umständen die Konstruktion eines Eintopfsystems.

Das für den Einsatz in einem automatischen Synthesegerät geeignetste Filtrationssystem ist die gerührte Zelle.

Zur weiteren Untersuchung der Trennmethode wurden die im Synthesezyklus der Wittig-Reaktion am löslichen Träger vorkommenden Poly(styrol)-derivate diafiltriert. Die dabei verwendeten selbstgefertigten asymmetrischen Polyamidmembranen waren in den angewendeten Lösungsmitteln beständig und konnten in der Ultrafiltrationszelle kontinuierlich umkonditioniert werden. Durch Variation der Herstellungsbe-

dingungen gelang es, die Trenn- und Filtrationseigenschaften der Membranen so zu beeinflussen, daß die Polymerlösungen in vertretbarer Zeit, ohne große Verluste an makromolekularer Komponente zufriedenstellend gereinigt werden konnten.

Die verschiedenen,die Geschwindigkeit der Diafiltration bestimmenden Faktoren wurden experimentell untersucht und diskutiert. Am Beispiel der verwendeten Polyamidmembranen wurde gezeigt, daß die Reinigungszeiten unter Umständen drastisch verkürzt werden können, wenn die Membran in ihren Trenn- und Filtrationseigenschaften auf die zu diafiltrierenden Polymerlösungen abgestimmt werden. Sollen optimale Filtrationsgeschwindigkeiten erreicht werden, muß außerdem dafür gesorgt werden, daß die Membranfläche in einem günstigen Verhältnis zur Flüssigkeitsmenge steht, die Konzentrationspolarisation und Deckschichtbildung durch geeignete Maßnahmen auf ein Minimum reduziert und eine Blockierung der Membran durch Ablagerungen auf der Membranoberfläche verhindert wird.

Um die Brauchbarkeit der Diafiltration endgültig beurteilen zu können, müßte ein erster Prototyp eines Synthesegerätes mit einer Diafiltrationseinheit konstruiert werden. Dazu wurde für das als Ausgangssystem dienende Zweitopf-Synthesegerät ein verbessertes Reaktionsgefäß sowie eine geeignete Ultrafiltrationszelle entwickelt und in Vorversuchen erprobt.

Schließlich wurde ein Vorschlag zur Konstruktion eines halbautomatischen Synthesegerätes mit Diafil-

trationseinheit ausgearbeitet.

Aus Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) wurde in einer Wittig-Reaktion am löslichen Poly-(styrol)-träger 2-Phenyl-2-hexen dargestellt.

Mit zunehmenden Molekulargewichten und steigenden Bromgehalten wurden die in dieser Arbeit synthetisierten polymeren Wittig-Reagenzien in Dioxan und Tetrahydrofuran unlöslich, lösten sich aber noch in Dioxan / Methanol- bzw. Tetrahydrofuran / Methanol-Gemischen sowie in Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Poly(p-vinyltriphenyl-hexyl-phosphoniumbromid) und Acetophenon setzten sich in einem Dioxan / Methanol-Gemisch nicht zu 2-Phenyl-2-octen um.

Ein in Dioxan unlösliches Poly(p-vinyltriphenyl-butyl-phosphoniumbromid) bildete mit Acetophenon in einer in Dioxan (heterogenes System) durchgeführten polymeranalogen Wittig-Reaktion 2-Phenyl-2-hexen in befriedigender Ausbeute; dieselbe Reaktion lieferte in einem Dioxan / Methanol-Gemisch (homogene Reaktionsführung) kein 2-Phenyl-2-hexen.

10. Literaturverzeichnis

1) E. Brown, J.Turlier
Inf. Chim. 163 (1977), 205

2) Ch. Birr, R. Frodl
Synthesis (1970), 474

3) W. Göbel
Chemie Labor Betrieb 29 (1978), 259

4) Y. Chauvin, D. Commereuc, F. Dawans
Prog. Polym. Sci. 5 (1977), 95

5) J.I. Crowley, H. Rapoport
Acc. Chem. Res. 9 (1976), 135

6) K. Herrmann
Chem. uns. Zeit 11 (1977), 55

7) P. Hodge
Chem. Br. (1978), 237

8) C.C. Leznoff
Chem. Soc. Rev. 3, 65;
J. Amer. Chem. Soc. 100 (1978), 327

9) N.K. Mathur, R.E. Williams
J. Macromol Sci., Rev. Macromol. Chem. C 15
(1976), 117

10) D.C. Neckers
J. chem. Educ. 52 (1975), 695

11) C.G. Overberger, K.N. Sannes
Angew. Chem. 86 (1974), 139

12) A. Patchornik, M.A. Kraus
Pure Appl. Chem. 43 (1975), 503

13) G. Wulff
Chem. uns. Zeit 5 (1971), 170

14) J. Meienhofer in
Li, Hormonal Proteins and Peptids, Bd.2,
Academic Press: New York (1973)

15) R.B. Merrifield
Adv. Enzymol. 32 (1969), 221

16) R.B. Merrifield, B. Gutte
23. Internat. Congr. Pure Appl. Chem., Bd.7
Butterworth: London (1971), 247 - 262

17) Stewart u. Young
Solid-Phase Peptide Synthesis
Freeman: San Francisco (1968)

18) R.B. Merrifield
Science 150 (1965), 178

19) Ch. Birr
Reactivity and Structure Concepts in Org. Chem.
Vol. 8:
Aspects of the Merrifield Peptide Synthesis
Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York
(1978), 72

20) Ch. Birr, W. Lochinger, T. Wieland
Proc. 11th Europ. Peptide Symp., Wien 1971
North-Holland Publishing Comp.: Amsterdam (1972)

21) R. Boni, G.M. Bonira, L. Ciceri, A. Gambini,
A. Scatturin, E. Scoffone
Chim. Ind. 53 (1971), 10

22) V. Hruby, L. Barstow, Th. Linhart
Anal. Chem 44 (1972), 343

23) A. Loffet, I. Close
Proc. 9th Europ. Peptide Symp. Orsay 1968
North-Holland Publishing Comp., Amsterdam
(1968), 189

24) G. Mansfeld, H. Hindriks, H.C. Beyersman
Proc.9th Europ. Peptide Symp. Orsay 1968
North-Holland Publishing Comp., Amsterdam
(1968), 194,197

25) R.B. Merrifield, R.S. Hodges
Anal. Biochem. 65 (1975), 241

26) R.B. Merrifield, J. Stewart, N. Jernberg
Anal. Chem. 38 (1966), 1905

27) W.K. Park, D. Regoli
Can. J. Biochem. 50 (1972), 755

28) R.P.W. Scott, S. Zolty, Ka Kong Chan
J. Chrom. Sci. 10 (1972), 384

29) A. Tometsko, J. Tischio, J. Garden
Rev. Sci. Instrum. 42 (1971), 331

30) P. Villemoes, T. Christensen, K. Brunfeldt
Acta Chem. Scand. B. 32 (1978), 703

31) W. Voelter, K. Zech, N. Grubhofer
Z. Naturforsch. B. 28 (1973), 625

32) Beckman
Schwarz Bio Research, Orangeburg, N.Y. USA

33) H.D. Jakubke, H. Jeschkeit
Aminosäuren, Peptide und Proteine
Akademie Verlag: Berlin 1973

34) E. Wünsch
Angew. Chem. 83 (1971), 773

35) H.P. Hagenmaier
Tetrahedron Letters (1970), 293

36) E. Bayer, H. Eckstein, K. Hägele, W.A. König, P.P. Brüning, H.P. Hagenmaier, W. Parr
J. Amer. Chem. Soc. 92 (1970), 1735

E. Bayer und Mitarbeiter
Proc. 10th Europ. Peptide Symp., Padua 1969
North-Holland Publishing Com.: Amsterdam (1971), 65

37) E. Bayer
Chemie Labor Betrieb 20 (1969), 193

38) M. Mutter, E. Bayer, H.P. Hagenmaier
Angew. Chem. 83 (1971), 883
Angew. Chem. internat. Edit. 10 (1971), 811

39) E. Bayer, M. Mutter
Nature 237 (1972), 512

40) M. Mutter
Dissertation Universität Tübingen (1972)

41) M. Mutter, R. Uhmann, E. Bayer
Liebigs Ann. (1975), 901

42) E. Bayer, M. Mutter
Chem. Ber. 107 (1974), 1344

43) E. Bayer, M. Mutter, R. Uhmann, J. Polster, H. Mauser
J. Amer. Chem. Soc. 96 (1974), 7333

44) M. Schattenberg
Dissertation Universität Tübingen (1975)

45) R. Uhmann
Dissertation Universität Tübingen (1971)

46) W. Woiwode
Dissertation Universität Tübingen (1977)

47) Katalog Polyglykole
Farbwerke Hoechst AG Frankfurt

48) H. Tadokoro, Y. Chatani, T. Yoshihara, S. Tahara, S. Murahashi
Makromol. Chem. 73 (1964), 109

49) R. Springer, R. Lang
Deut. Apoth.-Ztg. 108 (1968), 1605

50) M. Mutter, E. Bayer
Angew. Chem. 86 (1974), 101
Angew. Chem. internat. Edit. 13 (1974), 88

51) H.P. Hagenmaier, H. Frank
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 353 (1972),1973

52) E. Bayer, M. Mutter, G. Holzer
Peptides: Chemistry, Structure and Biology
Ann Arbor Science Publishers Inc: Ann Arbor
(1975), 425

53) U. Heitmann
Dissertation Universität Tübingen (1978)

54) B. Kluth
Diplomarbeit Universität Tübingen (1978)

55) W. Kriech
Dissertation Universität Tübingen (1978)

56) G. Wittig, G. Geissler
Liebigs Ann. 580 (1953), 44

57) A. Maercker
Org. Reactions 14 (1965), 270

58) H. Pommer
Angew. Chem. 89 (1977), 437

59) A.K. Sen Gupta
Tetrahedron Lett. (1968), 5205

60) F. Camps, J. Castells, J. Font, F. Vela
Tetrahedron Lett. (1971), 1715

61) W. Heitz, R. Michels
Angew. Chem. 84 (1972), 296
Angew. Chem. internat. Edit. 11 (1972), 298

62) S.V. McKinley, J.W. Rakshys
J. C. S. Chem. Comm (1972), 134

63) W. Heitz, R. Michels
Liebigs Ann. (1973), 227

64) H. Fritsche, U. Hasserodt, F. Korte
Chem Ber. 98 (1965), 171

65) W. Heitz, B. Bömer, H. Ullner
Makromol. Chem. 121 (1969), 102

66) R.H. Andreatta, H. Rink
Helv. Chim. Acta 56 (1973), 1205

67) H. Hayatsu, H.G. Khorana
J. Amer. Chem. Soc. 89 (1967), 3880

68) E. Bayer, V. Schurig
Chem. Technol. 6 (1976), 212

69) H. Dalir
Dissertation Universität Tübingen (1974)

70) A. Gaede
Dissertation Universität Tübingen (1978)

71) R. Hengel
Dissertation Universität Tübingen (1979)

72) J. Meyer Tischler
Dissertation Universität Tübingen (1977)

73) D. Braun
Makromol. Chem. 30 (1959), 85

74) D. Braun, H. Daimon, G. Becker
Makromol. Chem. 62 (1963), 183

75) Houben-Weyl
Methoden der organischen Chemie
Thieme Verlag: Stuttgart (1962), Bd.XIV/1,S.69
Bd.XIV/2,S.655

76) K. Brunfeldt, T. Christensen, P. Villemoes
FEBS Letters 22 (1972), 238

77) D. Braun, H. Cherdon, W. Kern
Praktikum der makromolekularen Chemie
Hüthig Verlag: Heidelberg (1979)

78) B. Green, L.R. Garson
J. chem. Soc. C (1969). 401

79) R. Schulz, A. Sabel
Makromol. Chem. 14 (1954), 115

80) F. Brandstetter
Dissertation Universität Tübingen (1974)

81) H.G. Elias
Makromoleküle
Hüthig u. Wepf Verlag: Basel, Heidelberg (1975), 47

82) H.J. Cantow, O. Fuchs
Makrom. Chem. 83 (1965), 244

83) Houben-Weyl
Methoden der organischen Chemie, Bd.XIV/2
Thieme Verlag: Stuttgart (1962), 650

84) D. Thumm
Dissertation Universität Tübingen (1980)

85) K.W. Böddeker, H. Strathmann
Chem. uns. Zeit 8 (1974), 105

86) H. Strathmann
Trennung von molekularen Mischungen mit Hilfe synthetischer Membranen
Steinkopff: Darmstadt (1979)

87) Membranfilter, Laborkatalog 80
Forschungsinstitut Berghof GmbH,Tübingen (1980)

88) Amicon Ultrafiltration, Anleitungen und Katalog
Selbstverlag Amicon GmbH Witten (1980)

89) P. Müller
Kontakte (Merck) (1978) (1), 35

90) C. Alt in
Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie
Verlag Chemie: Weinheim / Bergstrasse (1972)
Bd.2, 154

91) E. Bayer
Persönliche Mitteilung

92) Konstruktion: H. Stumpp

93) A.S. Michaels
Chem. Engng. Progr. 64 (1968), 31

94) R. McKinney
Separation and Purification Methods 1 (1972), 31

95) H. Deibig, M. Plachky
Angew. Makromol. Chem 31 (1973), 75

96) H.K. Londsdale
Desalination 13 (1973), 317

97) N.S. Patty, J.T. Guthrie
Polymer 15 (1974), 127

98) W. Schumann, H. Strathmann
US Patent 3925211 (1975)

99) W. Schumann
Persönliche Mitteilung

100) K. Kock
Dissertation Universität Tübingen (1975)

101) S. Loeb, S. Sourirajan
Advan. Chem. Ser. 38 (1962), 117

102) R.E. Kesting
Synthetic Polymeric Membranes
Mc Graw-Hill Inc.: New-York (1971)

103) H. Strathmann
Chemie Ing. Techn. 42 (1970), 1095

104) M. Zlokarnik in
Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie
Bd.2
Verlag Chemie: Weinheim/Bergstrasse (1972), 259

105) H. Ullrich, H.Schreiber
Chemie Ing. Techn. 39 (1967), 218

106) F. Peter
Chemiker-Ztg. 93 (1969), 71

107) Rührzelle UP 110/0
Prospekt der Schleicher & Schüll GmbH, Dassel

108) K. Jahns
Persönliche Mitteilung

109) G. Hauser, K. Schmid
Labor Praxis 5 (1978)

110) C. Pascual, J. Meier, W. Simon
Helv. Chim. Acta 49 (1966), 164

111) U.E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch,
A. Pross, W. Simon, S. Sternhell
Tetrahedron 25 (1969), 691

112) M.F. Ansell, D.A. Thomas
J. Chem. Soc. (1961), 539

113) H.M. Crawford, M.E. Saeger, F.E. Warneke
J. Amerk. Chem. Soc. 64 (1942), 2862

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

E. Bayer, W. Braun, E. Breitmaier, H.D. Försterling, F. Gönnenwein, G. Häfelinger, M. Hanack, F. Hensel, V. Hoffmann, G. Jung, S. Kemmler-Sack, D. Krug, U. Kunze, G. Lauer, E. Lindner, I.P. Lorenz, G. Maier, H. Mauser, E. Müller, H. Oberhammer, D. Oelkrug, G. Pausewang, E. Pracht, A. Rieker, W. Rüdorff, W. Rundel, R.P. Schäfer, R. Schmutzler, F.F. Seelig, H. Stegmann, J. Strähle, W. Voelter, W. Zeil.

Lebenslauf

Bernhard Kluth

22.01.1952	geb. in Bad Dürrheim/Baden-Württemberg Eltern: Oskar Kluth, Schlosser Edith Kluth, geb. Diebold
1959 - 1963	Grundschule in Villingen/Schwarzwald
1963 - 1971	Math.-nat. Gymnasium Villingen
Juni 1971	Abitur
Oktober 1971	Beginn des Chemiestudiums an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Oktober 1974	Abschluß des Vordiploms
Oktober 1974 - September 1975	Chemiestudium an der Philipps Universität Marburg/Lahn
Oktober 1975	Fortsetzung des Studiums an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Februar 1978	Mündliche Hauptdiplomprüfung
März 1978 - September 1978	Diplomarbeit unter Leitung von Herrn Prof. Dr.Ernst Bayer mit dem Thema: "Aufbau und Erprobung eines Synthesegerätes für die Liquid-Phase-Peptidsynthese"
September 1978	Diplom
Oktober 1978 - März 1981	Experimenteller Teil der Dissertation: "Automatisierung von Laborsynthesen mit löslichen Polymeren" am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen unter Leitung von Herrn Professor Dr. Ernst Bayer
Juni 1979	Eheschließung mit Ruth, geb. Weyer-Menkhoff

Lebenslauf